Série A. N° 3911
N° d'ordre : 4762

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

Le Grade de DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Yvonne GAULT née SABETAY

1re THÈSE

STÉRÉOCHIMIE DE QUELQUES RÉACTIONS DE GRIGNARD ENTRE ALDÉHYDES ET ORGANO-MAGNÉSIENS SATURÉS ET ALLYLIQUES

2e THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 7-6- 1962 devant la Commission d'examen

MM. PREVOST, *Président*
NORMANT, JULLIEN. } *Examinateurs*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538119_0027

Série A. N° 3911
N° d'ordre : 4762

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

Le Grade de DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Yvonne GAULT née SABETAY

1re THÈSE

STÉRÉOCHIMIE DE QUELQUES RÉACTIONS DE GRIGNARD ENTRE ALDÉHYDES ET ORGANO-MAGNÉSIENS SATURÉS ET ALLYLIQUES

2e THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 1962 devant la Commission d'examen

MM. PREVOST, *Président*
NORMANT, JULLIEN. } *Examinateurs*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen. . . . . M. ZAMANSKY

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés.
PREVOST	T	Chimie organique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.
WYART	T	Minéralogie et Cristal.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie Vég. (Orsay)
AUGER	T	Physique quantique et Relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du Globe.
Mlle COUSIN	T	Biologie Animale (S.P.C.N.).
CHRETIEN	T	Chimie minérale.
DRACH	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIERE	T	Géologie S.P.C.N. et sédimentaire.
GAUTHERET	T	Biologie Végétale (P.C.B.).
LUCAS R.	T	Recherches Physiques.
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
MORAND	T	Physique Enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique exp. des Fluides.
DANJON	T	Astronomie.
PETIT	T	Biologie maritime.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.)
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie Physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
L'HERITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
GLANGEAUD	T	Géographie phys. et Géologie dynamique.
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
PISOT	T	Tech. Mathématique de la Physique.
ROCH	T	Géologie.
SCATZMAN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Paléontologie stratig.
PONCIN	T	Mécanique générale.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des Nombres.
QUELET	T	Chimie Organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Pétrographie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN	T	Chimie organique et struc.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théories Physiques.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallog.
J.-P. MATHIEU	T	Physique (Optique).
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
MAY	T	Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN	T	Biologie Végétale marine.
GUINIER	T	Physique des Solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathémat.
SCHWARTZ	T	Calcul diff. et Intégral.
CHOUARD	T	Physiologie Végétale.
MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).
BRELOT	T	Calcul diff. et Intégral.
NORMANT	T	Synthèse organique générale.
BENARD	T	Chimie Minérale.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUE	T	Statistiques Mathématiques.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie Végétale.
MARECHAL	T	Optique théorique et appliquée.
KIRRMANN	T	Théories Chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutri.
SALEM	T	Mathématiques générales.
LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
EHRESMANN	T	Topologie Algébrique.
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
Mlle JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
ARNOULT	T	Electronique (Orsay).
CHAPELLE	T	Physique (Orsay).
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).

ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T	Physique théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Electrotechnique générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
M. LEVY	T	Physique théorique des htes énergies (Orsay).
Mme CHAIX	T	Chimie biologique.
Mme HUREL-PY		Biologie Végétale (P.C.B.).
PIAUX	T	Chimie (M.P.C.).
BRUN	T	Mécanique théorique des Fluides.
LEDERER	T	Chimie biologique.
Mme DUBREIL	T	Mathématiques (Agrégation).
Mme LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
COTTE	T	Physique électricité.
DUBOIS J.-E.	T	Chimie organique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
MICHEL A.	T	Chimie minérale (Orsay).
OLMER	T	Energétique générale.
ROUAULT	T	Electricité (Orsay).
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T	Chimie Physique.
BROSSEL	T	Physique atomique.
BUSER		Physiologie comparée.
CAMUS		Physiologie Végétale (B.M.P.V.).
CASTAING	T	Physique (Orsay).
CURIEN	T	Minéralogie et Cristallog.
MOYSE	T	Physiologie Végétale (Orsay).
NOIROT		Evolution des Etres Org.
PANNETIER	T	Chimie générale (Orsay).
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMANN	T	Chimie théorique.
TEILLAC	T	Physique Nucléaire et Radioactivité.
TONNELAT	T	Biologie Physico-chimique.
VILLE	T	Econométrie.
WILLEMART		Chimie (P.C.B.).
DODE	T	Chimie (Orsay).
FREYMANN	T	Recherches Physiques.
GUINOCHET	T	Biologie Végétale (S.P.C.N.) (Orsay).
ROLLET	T	Chimie (P.C.B.).
Mlle FOURCROY		Biologie Végétale (S.P.C.N.).
Mme CHOQUET-BRUHAT	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.
Mlle VEIL		Physiologie générale.
LWOFF	T	Microbiologie.
SIESTRUNCK	T	Mécanique Physique et Expérimentale.
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires.
BROCHARD	T	Physique (P.C.B.) (Orsay).
CABANNES	T	Mécanique générale.
LESIEUR	T	Mathématiques (M.P.C.) (Orsay).
MAZET	T	Mécanique générale (Orsay).
CAIRE		Géographie phys. et Géol. dynamique.
DENY	T	Mathématiques générales (Orsay).
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.
LUCAS G.	T	Goélogie.
ALLARD	T	Chimie Physique.
BERTHELOT	T	Phys. fondamentale des Htes Energies (Orsa
BRICART	T	Météorologie et physique de l'atmosphère.
Mme ALBE-FESSARD		Psychophysiologie.
FRIEDEL		Physique des Solides (Orsay).
M. JULIA		Etudes des Moléculaires naturelles complex
LENDER	T	Biologie Animale (S.P.C.N.) (Orsay).
MAGAT		Physico-chimie des radio-éléments.
Mlle QUINTIN	T	Electrochimie.
MONOD	T	Chimie du métabolisme.
BENOIT	T	Physiologie Animale (Orsay).
DE POSSEL	T	Analyse numérique.
CHARLOT	T	Chimie analytique.
HAISSINSKY	T	Radiochimie.
LEMÉE	T	Physiologie Végétale (B.M.P.V.) (Orsay).
GUERIN	T	Chimie (M.P.C.) (Orsay).
CHATELET M.		Chimie (P.C.B.).
JEAN	T	Physique Nucléaire (Orsay).
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.) (Orsay).
MICHEL L.		Phys. Théorique des Hautes Energies (Orsay
BERGERARD		Zoologie (Orsay).
BERTEIN		Electronique (Orsay).
BOUISSIERES		Chimie des Radioéléments (Orsay).
Mme COUTURE		Thermodynamique et Mécanique Physique.
ELLENBERGER		Géologie appliquée sur le terrain.
FRANC		Biologie Animale (P.C.B.).
SCHNELL		Botanique tropicale (Orsay).
STOLKOWSKI		Physiologie générale.
ACHER		Chimie Biolog. (Orsay).
BAUDOIN		Biologie animale (P.C.B.).
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).
BLAMONT		Géophysique Ionosphère.
BOURREAU		Botanique.
CURIE D.		Physique (M.G.P.).
DURAND-DELGA		Géologie.
FREON	T	Chimie organique (Orsay).
HELLER		Physiologie végétale.
TORTRAT		Calcul des Probabilités.
CAILLEUX		Géologie (S.P.C.N.).
MAGNAN	T	Physique (S.P.C.N.).
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la Chim Théorique et à la Physique Nucléaire.
COMOLET		Mécanique des Fluides.
CORABŒUF		Physiologie Animale.
DELLOUE		Physique de l'exosphère.
GORENFLOT		Botanique II (Orsay).
HOUILLON		Biologie Animale (P.C.B.).
JULLIEN J.		Chimie (P.C.B.).
MALGRANGE		Technique Mathématique de la Physique.
OLIVIER		Anthropologie.
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay).
BLANC-LAPIERRE		Physique (E.N.S.) (Orsay).

Secrétaire Général . . . . R. POULLAIN

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

Le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

par

YVONNE GAULT

1ère Thèse : STEREOCHIMIE DE QUELQUES REACTIONS DE GRIGNARD ENTRE ALDEHYDES ET ORGANO-MAGNESIENS SATURES ET ALLYLIQUES

2ème Thèse : PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le devant la Commission d'Examen

Jury : MM. PREVOST Président
NORMANT
JULLIEN Examinateurs

A mes parents

A mon Mari.

Cette thèse a été réalisée sous la direction de Monsieur H. FELKIN, Maître de Recherches au C.N.R.S., auquel je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir confié ce sujet et appris à l'aimer, et pour m'avoir non seulement guidée dans mon travail et constamment éclairée de ses conseils, mais encore pour m'avoir enseigné tout ce que je sais en chimie.

Je tiens à exprimer également ma gratitude à Mademoiselle B. TCHOUBAR, Directeur de Recherches au C.N.R.S., qui a toujours suivi et encouragé mon travail, et dont l'amicale sollicitude et l'esprit de conscience et d'émulation qu'elle a su créer dans son équipe m'ont toujours été précieux.

Je ne saurais trop remercier Monsieur le Professeur SICHER d'avoir bien voulu s'intéresser à mon travail, de m'avoir prodigué ses suggestions, de s'être chargé de la réalisation des spectres infra-rouges et de m'avoir largement aidée pour leur interprétation.

Que Messieurs les Professeurs PREVOST, NORMANT et JULLIEN veuillent agréer mes respectueux remerciements pour avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de mon jury.

Ce travail a été effectué principalement au laboratoire de Mademoiselle le Professeur J. LEVY, à Paris, et a été poursuivi à Caen, au laboratoire de Monsieur le Professeur CONIA. Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de mes respectueux remerciements ainsi que Monsieur le Doyen LOZAC'H qui m'a permis de bénéficier de tous les services des laboratoires de chimie de Caen.

Je tiens à remercier également mes collègues de laboratoire de Paris, principalement Madame FELKIN, qui a eu la tâche ingrate de ma guider dans mes débuts au laboratoire, ainsi que Mesdames CHARPENTIER, LE NY, MAYER, RIVIERE, SKROBEK, Mademoiselle VERRIER, Messieurs ANDREEFF et VELWART, pour la sympathie qu'ils m'ont témoignée et pour les utiles discussions que j'ai eues avec eux, et tout particulièrement Monsieur CHEREST, pour l'aide efficace qu'il m'a apportée à de nombreuses reprises.

Je remercie également Mesdames LAVRICHEVA et MARIN et Mademoiselle MOULLET de la peine qu'elles ont prise pour mener à bien la réalisation matérielle de cette thèse.

Je remercie enfin la direction du C.N.R.S. dont je suis allocataire, pour l'aide matérielle sans laquelle ce travail n'aurait pas pu être effectué.

INTRODUCTION

I - SYNTHESES ASYMETRIQUES.

Le problème de la synthèse asymétrique est ancien (1), puisqu'il avait déjà été posé par PASTEUR.

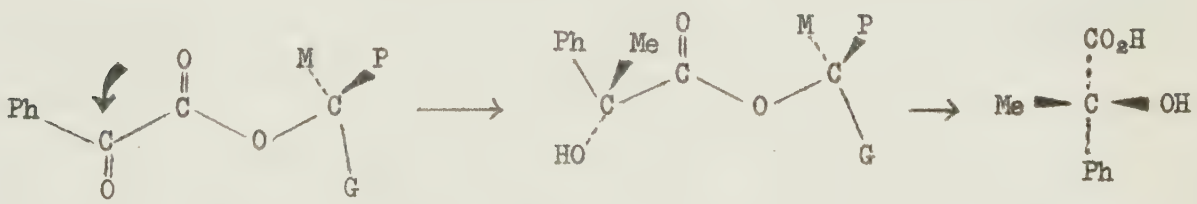
De nombreuses synthèses asymétriques ont été réalisées à ce jour. Pendant longtemps, les auteurs s'étaient bornés à constater qu'ils obtenaient en proportions inégales les deux isomères optiques ou les deux diastéréoisomères possibles.

Il y a une dizaine d'années est apparu le besoin de rationaliser ces résultats, et ont été proposés des schémas destinés à la fois à expliquer la genèse de ces synthèses asymétriques et à prédire la configuration de l'isomère préférentiellement formé au cours d'une réaction donnée.

Nous donnerons un bref aperçu des principales tentatives faites en ce sens.

1°) PRELOG et ses collaborateurs (2) ont rationalisé les résultats expérimentaux de McKENZIE (3) et ont montré que dans la séquence de réactions suivante :

Action d'un réactif de GRIGNARD sur un α-cétoester d'acide benzoylformique et d'alcool optiquement actif (A), puis hydrolyse du produit ainsi obtenu (B) en acide atrolactique (C), le signe de la rotation optique de ce dernier pouvait être prévisible d'après la configuration de l'alcool asymétrique de départ :



(A) (B) (C)

Tout se passe comme si la conformation la plus stable de l'ester phénylglyoxylique (A) était celle où les deux carbonyles sont planaires et anti l'un par rapport à l'autre, et où les deux groupes les plus petits

(M et P) du carbone asymétrique étaient de part et d'autre du plan formé par le reste de la molécule. L'addition du réactif de GRIGNARD sur cet ester est supposée s'effectuer de préférence par son approche du côté le moins encombré du carbonyle (côté du plus petit groupe, P), d'où prépondérance, en fin de réaction, de l'un des isomères optiques (C).

PRELOG et ses collaborateurs ont pu déterminer de cette manière les configurations d'un grand nombre de produits naturels (stéroïdes et terpènes).

Toutefois la règle ainsi proposée comporte des exceptions, et d'autre part elle ne semble pas généralisable à d'autres réactions (4).

2°) La tentative de CRAM et ABD EIHAFEZ ("Règle de CRAM") (5) a une portée plus générale.

Cette règle empirique a été énoncée sur la base d'un grand nombre d'exemples dont certains proviennent de la littérature et d'autres sont dûs aux auteurs eux-mêmes.

Ces exemples se rapportent à des réactions appartenant aux types suivants :

- addition de réactifs de GRIGNARD sur des aldéhydes ou des cétones,
- réduction de cétones par l'hydrure de lithium et d'aluminium, le sodium et l'alcool, l'amalgame de sodium et l'eau,
- réduction d'oximes en amines par l'amalgame de sodium.

Dans toutes ces réactions, qui conduisent à des **diastéréoisomères** dont les configurations étaient déjà connues, un centre asymétrique est nouvellement créé en présence d'un autre préexistant, et ces deux atomes de carbone font déjà partie de la même molécule au départ.

Ces réactions, comme celles de PRELOG, comportent donc une induction asymétrique, et ici encore, le schéma proposé découle de l'idée selon laquelle la direction d'attaque du réactif est déterminée par la stéréochimie d'une molécule déjà orientée de manière asymétrique.

La Règle de CRAM est ainsi formulée :

" Dans les réactions du type suivant ...,le diastéréoisomère prédominant est celui qui serait formé par l'approche du réactif introduit du côté le moins encombré de la double liaison lorsque la conformation rotationnelle de la liaison C-C est telle que la double liaison est entourée par les deux groupes les moins volumineux du centre asymétrique adjacent".

Orientation de la molécule au moment de l'attaque

Diastéréoisomère formé de préférence

Le schéma qui illustre la Règle montre que le groupe nouvellement introduit R' l'est de préférence du côté du substituant le moins volumineux, P (petit).

Un schéma différent prédit la nature du diastéréoisomère préférentiellement formé lorsque le Carbone asymétrique préexistant porte un groupe polaire (tel qu'OH ou NH_2) susceptible de se combiner au réactif :

Toutefois, cette Règle, dont l'intérêt pratique est incontestable, puisqu'elle est utilisée très couramment pour déterminer des configurations, n'est valable que pour un nombre limité de réactions.

Ainsi elle ne s'applique pas aux réductions des cétones par l'isopropylate d'aluminium (6, 7) ni aux réductions catalytiques (5).

Elle n'est pas non plus infaillible, puisqu'elle s'est déjà trouvée en échec : ainsi des résultats stéréochimiques obtenues par STOCKER et al. (8) pour des réactions qui cependant devraient théoriquement rentrer dans le domaine d'application de la Règle, ne sont absolument pas conformes à ceux qui seraient prévisibles de cette manière.

3°) D'autres types de synthèse asymétrique ont été étudiés et se rapportent à des cas où l'induction asymétrique ne s'exerce pas.

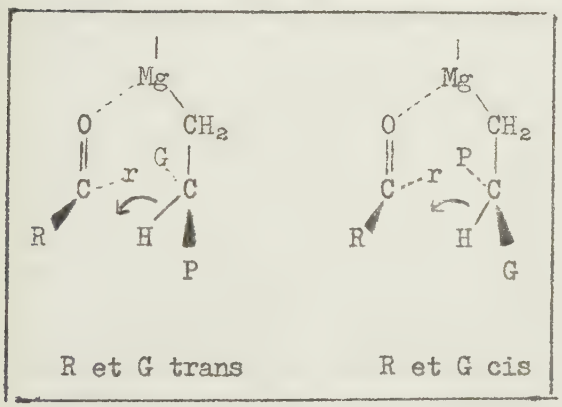
Il s'agit de la réduction de cétones dissymétriques R-CO-R' soit par un alcoolate d'aluminium optiquement actif (9, 10) soit par un réactif de GRIGNARD optiquement actif dont le carbone asymétrique est en β du Mg (11, 12, 13, 14, 15, 16).

Dans ces réactions, le carbone cétonique devient asymétrique sous l'action d'un réactif dont le carbone donneur de l'hydrogène réducteur est lui-même asymétrique mais ne se combine que temporairement à la molécule qui est le siège de la réaction.

Un seul centre asymétrique est créé dans de telles réactions.

Les auteurs de quelques unes des premières études effectuées dans ce domaine (9, 10, 13) ont proposé l'hypothèse suivante, qui rend compte du signe et de la grandeur du pouvoir rotatoire de l'alcool optiquement actif obtenu :

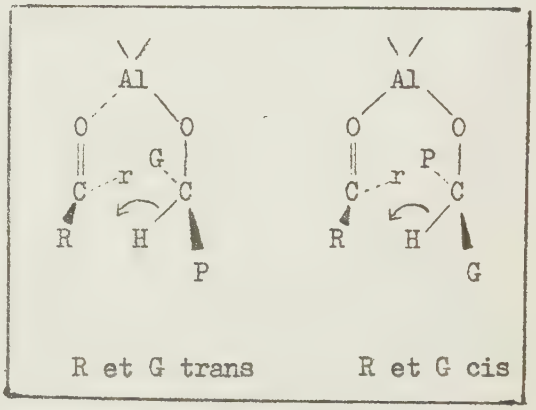
Dans l'état de transition, une répulsion stérique s'exerce entre les groupes fixés à deux atomes de carbone non liés, tout se passant comme si, des deux états de transition possibles, celui qui correspond aux interactions stériques minima (groupes les plus volumineux en trans) était le plus favorisé.



Réduction des cétones par les Magnésiens.

R > r

G > P



Réduction des cétones par les alcoolates d'Aluminium.

Ces deux types de réductions asymétriques (interprétés par des schémas très semblables) présentent un intérêt particulier, car dans ces cas, les études stéréochimiques ont permis de confirmer les mécanismes antérieurement proposés pour les réactions correspondantes : mécanisme cyclique de MEERWEIN (17) pour la réduction par les alcoolates d'aluminium, mécanisme cyclique de WHITMORE (18) pour la réduction par les magnésiens.

Or pour les réductions de ce dernier type (qui ont fait l'objet de travaux plus nombreux) une étude systématique portant sur un grand nombre de cétones a révélé de nombreux cas où le signe ainsi que la grandeur du pouvoir rotatoire de l'alcool obtenu ne pouvaient être expliqués par un tel schéma (19, 20).

II - BUT DE NOTRE TRAVAIL.

Les différents schémas que nous venons de présenter ont ceci de commun que les modèles moléculaires (ou leur représentation graphique) peuvent parfaitement en rendre compte, et que la stéréochimie des réactions auxquelles ils s'appliquent est généralement prévisible, malgré certaines exceptions, d'après les volumes respectifs des différents groupes portés par les réactifs.

Il était intéressant de savoir si des considérations du même genre pouvaient s'appliquer également au cas de la réaction d'addition sur un aldéhyde d'un réactif de GRIGNARD (*) dissymétrique :

Cette réaction n'est pas sans analogie avec la réduction des cétones par un alcoolate d'aluminium ou par un magnésien, puisqu'il s'agit également de l'approche d'un carbone carbonylique et d'un carbone asymétrique ; mais elle en diffère par le fait qu'une liaison est formée entre ces deux carbones au cours de la réaction.

Elle présente également un point commun avec les réactions étudiées par CRAM, en ce sens qu'elle conduit également à l'obtention d'alcools secondaires diastéréoisomères ; mais elle en diffère par le fait qu'une liaison est créée entre les deux carbones asymétriques, donc par le fait que le phénomène d'induction asymétrique n'y intervient pas.

L'étude stéréochimique de cette réaction constitue l'objet de notre travail.

Nous nous sommes adressés d'une part à des réactifs de GRIGNARD saturés, d'autre part à des réactifs de GRIGNARD allyliques qui conduisent à des couples d'alcools insaturés de structure comparable à celles des alcools saturés obtenus avec les premiers.

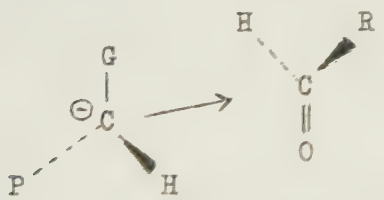
(*) Dans cet exposé, nous utiliserons souvent, en raison de sa commodité, le symbole "RMgX" pour désigner le réactif de GRIGNARD tel qu'il est habituellement préparé.

Les idées générales ayant servi de guide à notre travail à son départ étaient les suivantes :

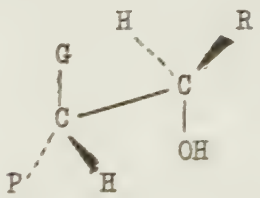
A - Les réactions du premier type (réactifs saturés) étaient présumées devoir conduire dans tous les cas à une prédominance du diastéréoisomère érythro, en vertu d'un schéma qui s'était révélé capable d'expliquer les résultats stéréochimiques d'une réaction analogue (21) ; la réaction en question (condensation du chlorure d' α-phényléthylmagnésium avec l'acétaldéhyde).

constituait alors l'unique exemple pouvant servir de comparaison directe avec celles que nous nous proposions d'effectuer.

Ce schéma, qui reprend l'idée exprimée dans la règle de CRAM en supposant que l'orientation préférentiellement adoptée par les réactifs lors de la condensation est celle où le groupe le plus volumineux du magnésien (représenté ici à l'état d'anion) se place dans l'espace le plus loin possible de l'Oxygène du carbonyle, est le suivant :



Orientation préférentielle.

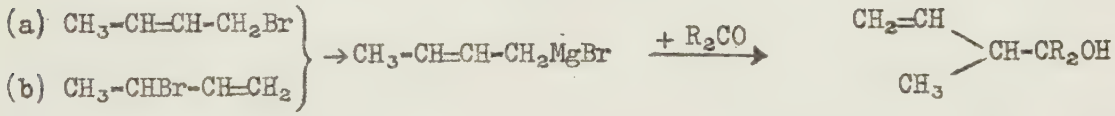


Diastéréoisomère formé de préférence.

B - L'étude stéréochimique des réactions du second type (réactifs de GRIGNARD allyliques) nous semblait pouvoir apporter une contribution au mécanisme de réaction de ces magnésiens.

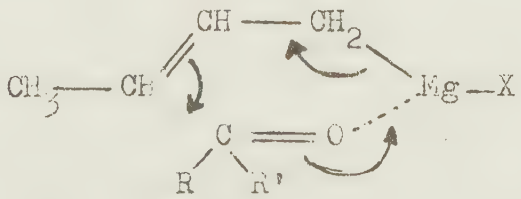
On sait en effet que les deux formes isomères d'un halogénure allylique (par exemple le couple bromure de crotyle [a] - bromure d'α-méthyl-allyle [b]) conduisent, que l'on parte de l'une, de l'autre, ou du mélange des deux, au même réactif de GRIGNARD (appelé "butényle") dont la structure exclusivement ou essentiellement crotylique, prévue par YOUNG et ROBERTS (22) a été confirmée par des études physiques (23, 24), de même que celle du bromure de cinnamylmagnésium (25).

Ce réactif de GRIGNARD réagit avec les composés carbonylés pour donner naissance à des produits d'addition possédant généralement la structure exclusivement α-méthyllallylique (26, 27, 28, 29, 30).



Deux hypothèses ont été proposées pour rendre compte de ce phénomène :

a) D'après la première, la réaction du magnésien, qui se trouve au départ sous forme entièrement crotylique, a lieu par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique accompagné d'un transfert circulaire d'électrons (22) selon le schéma suivant :



A l'appui de cette théorie (31) est le fait que les réactifs de GRIGNARD allyliques s'additionnent sur des cétones encombrées (28, 30) ou énolisables (32) qui sont intégralement réduites ou énolisées par les réactifs de GRIGNARD ordinaires - d'où l'idée que les premiers réagissent par la voie d'un mécanisme cyclique spécial qu'il n'est pas possible aux réactifs non allyliques d'adopter.

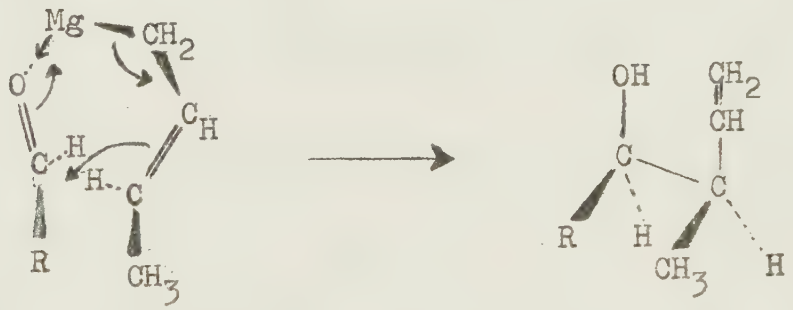
b) Suivant la deuxième hypothèse, les deux formes, crotylique et α-méthylallylique, existent en équilibre mobile dans le magnésien "au repos" ; la première est quantitativement largement prépondérante (ce qui explique les propriétés physiques), mais la seconde beaucoup plus réactive, de sorte que l'équilibre se déplace constamment en faveur de cette dernière au cours de la réaction (29,33) (*).

Ces deux hypothèses ont été amplement discutées à plusieurs reprises (22,33 g). Malgré l'ambiguïté de tout argument en faveur de l'une ou de l'autre (33 g), la première est généralement admise.

Nous pensions que l'étude stéréochimique des réactions de Grignard de ce type permettrait d'apporter un argument décisif en faveur de ce mécanisme.

En effet, si la réaction a lieu à partir de la forme crotylique du magnésien par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique, il existe deux possibilités pour un tel cycle de se former, selon que les groupes R de l'aldéhyde et méthyle du magnésien sont orientés en cis ou en trans l'un par rapport à l'autre, ce qui doit conduire respectivement à l'érythro et au thréo.

Le cycle trans, étant le siège d'interactions stériques beaucoup moins importantes, devrait être largement favorisé par rapport à l'autre, donc ces réactions, si elles ont lieu par cette voie, devraient conduire dans tous les cas à une prédominance marquée du diastéréoisomère <u>thréo</u>.



Cycle de transition CIS

<u>Erythro</u>

Cycle de transition TRANS

<u>Thréo</u>

(*) D'autre hypothèses avaient été avancées également (structure pontée ou structure ionique) mais elles ont dû être rejetées car les résultats des études physiques sont incompatibles avec de telles structures (24,25).

Par contre, si la seconde hypothèse était juste, c'est-à-dire si ces réactions ont lieu à partir de la forme α-méthylallylique du magnésien, nous pensions que peut-être leur stéréochimie serait explicable selon le schéma dérivé de la Règle de CRAM.

L'étude parallèle des réactions effectuées à partir de magnésiens saturés et allyliques, conduisant à des alcools de structure comparable, devait nous permettre de voir si ces deux types de réactions suivaient ou non la même voie stéréochimique, donc donner éventuellement des indications sur le mécanisme de réaction des magnésiens allyliques.

Il appartenait à l'expérience de vérifier le bien-fondé de ces hypothèses de départ.

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail est le suivant :

La première partie est consacrée aux déterminations de configurations.

Les configurations des alcools diastérécisomères obtenus à l'issue des réactions de Grignard ont été établies par différentes méthodes indépendantes :

a) par synthèses stéréospécifiques

b) par hydrogénation, ce qui a permis de relater les diastéréoisomères des séries éthyléniques à ceux des séries saturées

c) pour les éthyléniques, par spectroscopie infra-rouge.

La valeur des renseignements obtenus sur les configurations par ces différentes méthodes, est discutée en conclusion de cette première partie.

La seconde partie est consacrée à l'étude spectroscopique de la liaison hydrogène intramoléculaire dans les alcools éthyléniques diastéréoisomères.

La troisième partie traitera de la méthode d'analyse qui nous a permis d'effectuer la séparation et les dosages des diastéréoisomères, et qui peut être utilisée également comme moyen de déterminer les configurations : la chromatographie de gaz.

Dans la quatrième partie, qui sera la partie proprement chimique, nous exposerons les réactions de Grignard qui constituent le point central de ce travail, et leur stéréochimie.

Pour éviter l'accumulation des formules, ainsi que l'emploi répété des termes souvent longs de la nomenclature, nous avons porté sur un même tableau les formules de tous les alcools obtenus dans ce travail et dont il sera bien entendu constamment question au cours de ce texte.

Ces alcools seront désignés par un double symbole dont l'un (chiffre romain) est commun à tous les composés issus du même réactif de Grignard et l'autre (abréviations Me, Et, iPr, tBu) désigne la nature du radical R' provenant de l'aldéhyde.

Nous espérons que l'usage de ces symboles ne nuira pas à la compréhension du texte.

Remarque générale :

Diastéréoisomérie et Isomérie optique

Bien que tous nos alcools diastéréoisomères soient dépourvus d'activité optique, l'étude stéréochimique de réactions telles que les nôtres, conduisant à des composés racémiques, est cependant tout aussi valable que si les corps étudiés étaient optiquement actifs (34,35).

En effet, si nous avions utilisé des réactifs de Grignard optiquement actifs - à supposer que nous ayions pu les obtenir (*) - nous aurions abouti, lors d'une réaction donnée, aux mêmes proportions de diastéréoisomères à partir du réactif (D) ou du réactif (L) qu'à partir du réactif inactif :

(D) RMgX + R'CHO ⟶ x % (D) érythro + y % (D) thréo

(L) RMgX + R'CHO ⟶ x % (L) érythro + y % (L) thréo

(DL) RMgX + R'CHO ⟶ x % (DL) érythro + y % (DL) thréo

L'étude de composés racémiques dans ce type de réactions non seulement fournit les mêmes renseignements puisque les mêmes proportions de diastéréoisomères sont obtenues, mais encore permet l'utilisation de procédés d'analyse beaucoup plus simples et rapides, telle la chromatographie de gaz.

(*) Nos réactifs de Grignard saturés sont obligatoirement dénués d'activité optique, puisqu'ils ont été préparés à partir d'halogénures inactifs.

Mais de toute façon il ne aurait en être différemment, car la transformation en réactif de Grignard d'un halogénure optiquement actif de type RR'R''C-X dont le carbone asymétrique est celui qui porte l'halogène, est toujours accompagnée de racémisation totale (36,37,38,39).

Dernièrement toutefois a été obtenu un tel réactif de Grignard optiquement actif quoique partiellement racémisé, dont le carbone asymétrique fait partie d'un noyau cyclopropanique (40). On peut cependant se demander, étant donné le caractère du cyclopropane, si un tel réactif peut être considéré comme purement saturé.

Quant à nos réactifs de Grignard allyliques, le carbone destiné à devenir dissymétrique fait initialement partie d'une double liaison et ne peut donc avoir d'activité optique.

Remarques sur la Nomenclature des diastéréoisomères.

On sait que la présence dans une molécule d'un atome de carbone asymétrique implique l'existence de deux isomères optiques, droit et gauche.

Lorsqu'une même molécule possède non pas un, mais deux atomes de carbone asymétriques (nous nous bornerons au cas des composés aliphatiques où ces deux carbones asymétriques sont voisins), à l'isomérie optique se superpose une nouvelle forme d'isomérie, géométrique celle-ci, appelée diastéréoisomérie ; elle résulte des deux modes possibles d'arrangement des différents groupes sur chacun des deux carbones ; elle correspond à deux configurations possibles.

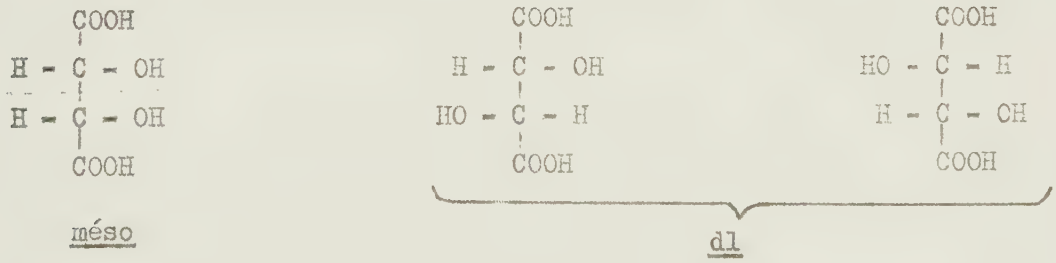
La faculté de rotation des substituants autour de la liaison carbone-carbone permet en outre à ces groupes d'adopter plusieurs positions relatives, appelées conformations (*)

Chaque configuration peut donc exister sous plusieurs conformations.

Pour une configuration donnée, les différents isomères conformationnels possibles n'ont pas tous la même stabilité. On peut considérer que la conformation correspondant aux interactions stériques minima est la plus probable (41).

La nomenclature des diastéréoisomères n'est sans équivoque que dans les cas simples.

1°) Lorsque les deux carbones asymétriques portent des substituants deux à deux identiques (c'est le cas par exemple des acides tartriques), on appelle "méso" le diastéréoisomère dénué d'activité optique - en effet, il possède un plan de symétrie - et "racémique" ou "dl" l'autre diastéréoisomère qui, lui, est dédoublable en droit et gauche :



(*) Le nombre des conformations théoriquement possibles pour une molécule de ce genre est infini. Nous n'envisageons ici que les conformations limites.

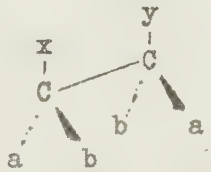
2°) Lorsque quatre seulement des six substituants sont deux à deux identiques (ou très ressemblants), on appelle "érythro" le diastéréoisomère qui ressemble le plus au méso, et "thréo" celui qui ressemble le plus au racémique.

Contrairement aux mésos dont ils dérivent, les érythros sont dédoublables en inverses optiques.

Cette définition est souvent rencontrée sous la forme suivante :

"Le terme érythro désigne le diastéréoisomère dont la configuration est telle que dans l'une de ses trois conformations éclipsées, les deux paires de substituants identiques ou semblables peuvent se trouver face à face ; le terme thréo désigne l'autre diastéréoisomère".

Erythro



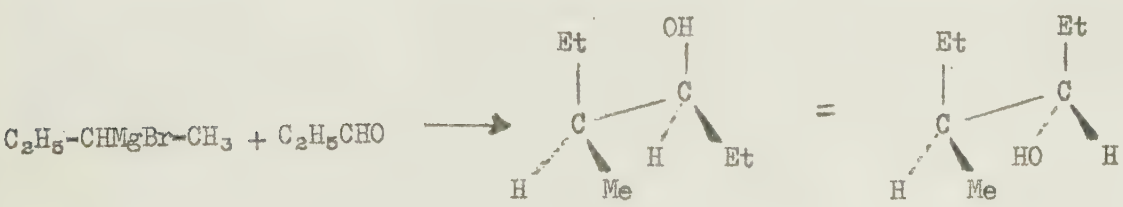
Thréo

Mais cette définition, bien que d'usage très général, est parfois d'emploi incommode, en raison des confusions auxquelles elle peut conduire et dont voici un exemple :

La réaction du bromure de s-butylmagnésium avec l'acétaldéhyde donne naissance à deux alcools diastéréoisomères (I-Me). Supposons que le diastéréoisomère prédominant soit celui qui possède la configuration A et qui, d'après la définition ci-dessus, doit être appelé "érythro".

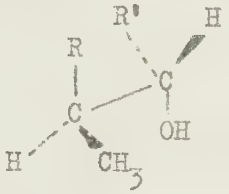
Supposons que la réaction du même réactif de Grignard avec le propionaldéhyde ait la même stéréochimie et conduise donc de préférence au diastéréoisomère B, ayant même configuration que A. B devrait d'après la nomenclature habituelle être nommé "thréo".

(A)

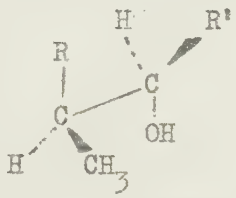


(B)

Les confusions de ce genre, particulièrement fâcheuses pour l'exposé de nos travaux, ne peuvent, semble-t-il, être évitées que par l'adoption d'une solution arbitraire consistant à nommer érythros tous les diastéréoisomères ayant la configuration I et thréos tous ceux ayant la configuration II, quels que soient R et R' :



I - Erythro



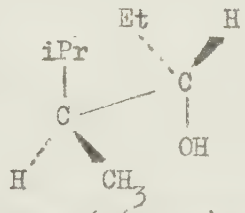
II - Thréo

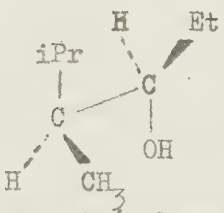
Ces schémas tiennent lieu de définition,

3°) L'emploi de ce système arbitraire mais univoque permet de résoudre le problème de la nomenclature des composés dont les deux carbones asymétriques ne possèdent qu'un seul substituant commun, et pour lesquels n'existe à notre connaissance aucune règle générale.

Ainsi les diastéréoisomères saturés tels que les suivants, auxquels il est difficile d'attribuer une appellation sur une base analogique, seront nommés conformément à notre définition :

Erythro

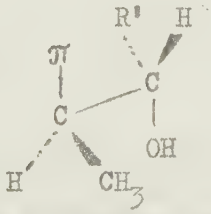


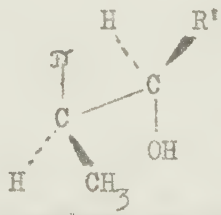


Thréo

Les diastéréoisomères éthyléniques sont également rattachés à ce système (π désigne ici le groupement éthylénique).

Erythro



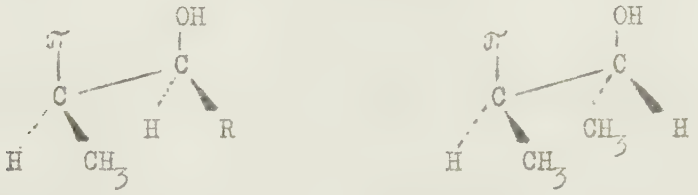


Thréo

Dans le cas des composés dont le carbone non alcoolique ne porte pas de méthyle mais un autre groupe alcoyle tel qu'isopropyle (série VII) ou n-propyle (série VIII), ce dernier remplacera le méthyle dans le schéma qui tient lieu de définition.

Dans le cas des diastéréoisomères insaturés, ces schémas configurationnels peuvent être envisagés sous des conformations différentes qui peuvent utilement servir de moyens mnémoniques car elles correspondent à celles qui permettent dans ces composés la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire:

Il suffira de se rappeler que, OH et π étant face à face, dans les érythros les deux H sont éclipsés; dans les thréos ils ne le sont pas.



Remarque : Le problème de la nomenclature des composés possédant un seul centre asymétrique a été ingénieusement résolu par Cahn, Ingold et Prelog (42), qui ont établi un système d'appellation basé sur l'arrangement spatial des différents groupes dont la priorité relative est déterminée par une "règle de séquence" qui tient compte des numéros atomiques et des modes de liaison des atomes qui constituent ces groupes.

Le sens, vers la droite ou vers la gauche, de la rotation décrite par la séquence des groupes dans l'ordre ainsi dicté autour du carbone asymétrique dans un modèle dérivé de la projection de Fischer, indique si la configuration est R (du latin "rectus") ou S (du latin "sinister").

Nous avions pensé que l'application de ce système aux diastéréoisomères, par la détermination successive des configurations de chacun des carbones asymétriques, permettrait d'éviter les équivoques dont nous avons donné un exemple plus haut.

Il n'en est malheureusement rien, car ce système ne conduit pas toujours à attribuer des appellations identiques aux diastéréoisomères d'une série ayant même configuration et dont un seul des radicaux varie.

PREMIERE PARTIE

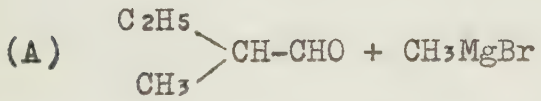
DETERMINATION DES CONFIGURATIONS

I - ESSAI D'APPLICATION DE LA REGLE DE CRAM.

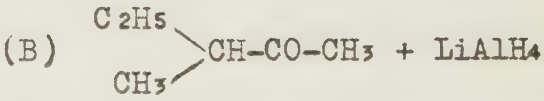
La chromatographie de gaz nous ayant permis de séparer les diastéréoisomères (voir la troisième partie), nous avions à déterminer auquel d'entre eux correspondait chaque pic.

En commençant ce travail avec l'étude de la réaction

nous pensions pouvoir aisément déterminer les configurations des méthyl-3 pentanols-2 obtenus en les synthétisant parallèlement par deux autres réactions dont la sélectivité était prévisible selon la Règle de Cram (5):



devant donner prédominance d'érythro



devant donner prédominance de thréo

La réaction (A) a effectivement donné une prédominance marquée de l'un des diastéréoisomères, mais la sélectivité insignifiante de la réaction (B) et surtout son renversement avec les variations de température, nous ont paru montrer que la Règle de Cram ne pouvait s'appliquer dans notre cas.

Température	Réaction A	Réaction B
+ 35°	1er pic : 60, 5 °/₀	1er pic : 50,5 °/₀
0°	1er pic : 61, 5 °/₀	aucune sélectivité
- 30°	1er pic : 62, 5 °/₀	
- 70°		2ème pic : 51,25 °/₀

En effet, dans les exemples choisis par CRAM et ABD EL-HAFEZ (5) pour servir de points d'appui à leur Règle, qui prédit une sélectivité notable et en sens inverse pour les réactions des deux types, les groupes fixés sur le carbone asymétrique préexistant ont toujours des volumes très différents.

Ces auteurs eux-mêmes avaient attiré l'attention sur le fait que l'une des difficultés d'application de la Règle est le cas où ces groupes ont des encombrements très voisins.

Il est probable que les groupes Ethyle et Méthyle ne sont pas suffisamment différents pour permettre à l'induction asymétrique de s'exercer dans la réaction (B).

II - SYNTHESES STEREOSPECIFIQUES.

Nous avons alors pensé nous adresser à des réactions non plus stéréosélectives, mais stéréospécifiques, permettant d'obtenir séparément chacun des diastéréoisomères.

Or de telles réactions, aboutissant précisément à chacun des méthyl-3 pentanols-2, avaient déjà été décrites dans la littérature.

COTTLE et POWELL (43) d'une part, NORTON et HASS (44) d'autre part, avaient décrit presque simultanément l'obtention du méthyl-3 pentanol-2 à partir de la réaction du diéthylmagnésium sur l'époxy-2,3 butane.

Mais ces derniers auteurs (44) avaient constaté de plus que l'alcool obtenu à partir de l'époxyde cis et l'alcool obtenu à partir de l'époxyde trans différaient légèrement l'un de l'autre par leurs propriétés physiques et par les points de fusion de leurs dérivés cristallisés.

NORTON et HASS en avaient conclu que probablement chacun des époxydes donnait naissance à deux diastéréoisomères différents.

Rappelons que l'action d'un réactif de GRIGNARD sur un époxyde conduit, par suite d'un réarrangement partiel de l'époxyde en aldéhyde (réarrangement dans lequel l'halogénure de Mg joue un rôle important) à un mélange de produits normaux et transposés, alors que l'action du dialkylmagnésium correspondant n'entraîne aucune transposition et donne exclusivement naissance au produit normal (33e, 45, 46, 47).

L'absence de tout réarrangement dans le cas d'un magnésien symétrique prouve que l'ouverture du cycle époxydique sous l'action d'un tel réactif a lieu par un mécanisme S_N2.

Donc, dans le cas qui nous intéresse, l'action du diéthylmagnésium sur le cis-2,3 époxybutane doit conduire au méthyl-3 pentanol-2 thréo, et son action sur l'époxyde trans, à l'alcool érythro :

Epoxyde trans — Alcool érythro

Epoxyde cis — Alcool thréo

Or, comme nous pouvions disposer d'échantillons purs de chacun de ces diastéréoisomères en recueillant leurs pics à la chromatographie de gaz, nous avons tout d'abord cru inutile de répéter le travail de NORTON et HASS, et suffisant de déterminer les configurations de nos produits en comparant les points de fusion de leurs 3,5-dinitrobenzoates à œux obtenus par ces auteurs.

Mais il s'est avéré qu'aucune comparaison n'étant possible, les points de fusion des dérivés ne pouvaient fournir aucune indication sur les configurations :

	NORTON et HASS	Obtenu par nous
3,5-dinitrobenzoate alcool provenant de	Et_2Mg + époxy tr. 51°	ler pic : 55°5-56°
	Et_2Mg + époxy cis 45°	2e pic : 55-56°
		dépression par mélange

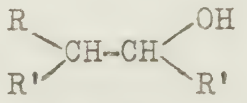
Nous avons donc entrepris de répéter ce travail.

L'action du diéthylmagnésium sur chacun de ces époxydes s'est révélée être totalement stéréospécifique (pic unique à la chromatographie de gaz dans chaque cas) et nous a permis d'identifier le premier pic à l'érythro,

le second pic au thréo.

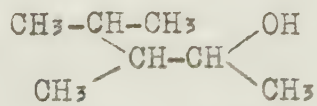
Cette identification a été confirmée par la superposition des spectres infra-rouges (*).

Donc l'intérêt de ce type de réaction se trouve ainsi considérablement accru, puisqu'il peut être utilisé pour la détermination de configuration, par voie de synthèse stéréospécifique, de diastéréoisomères de type

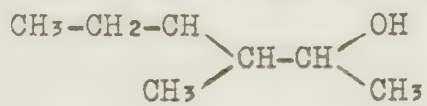


Mais cette méthode n'est valable que pour les époxydes symétriques de configurations connues, l'attaque nucléophile provoquant l'ouverture du cycle pouvant se faire indifféremment sur l'un ou l'autre carbone époxydique.

De la même manière ont été établies les configurations des érythro et thréo III-Me (par action du diisopropyl Mg) et des érythro et thréo V-Me (par action du di-N-propyl Mg).



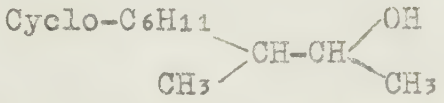
III-Me



V-Me

(*) Sauf mention particulière, tout les spectres infra-rouges dont il sera question à plusieurs reprises dans cet exposé (ceux notamment dont la superposition est une preuve d'identité) sont des spectres 2,5-15 μ (voir p. 25 et suivantes).

Cette méthode à également été utilisée dans notre laboratoire par F. ANDREEFF (48) pour la détermination des configurations des alcools



par action du dicyclohexylmagnésium sur chacun des époxy-2,3 butanes.

Dans un essai, qui s'est avéré instructif bien qu'il ait conduit à des déductions erronées quant à l'attribution des configurations, nous avons cru pouvoir utiliser le mélange d'époxydes cis et trans en proportions connues (*) et déterminer les configurations des alcools III-Me d'après les proportions de diastéréoisomères formées, qui devaient, selon toute attente, refléter celles des époxydes dans le mélange de départ.

Nous avons ainsi été conduits à attribuer la configuration "érythro" au diastéréoisomère correspondant au plus grand pic et la configuration "thréo" à celui correspondant au plus petit. Fortuitement les proportions des alcools se sont trouvées être très voisines de celles des époxydes.

Or ceci nous a entraîné à attribuer aux alcools IV-Me, relatés aux diastéréoisomères saturés correspondants III-Me par hydrogénation séparée, des configurations inverses de celles qui avaient été établies par les spectres infra-rouges de OH.

L'explication de cette apparente contradiction est la suivante : lors de la réaction du diisopropylmagnésium avec le mélange d'époxydes, le mélange réactionnel ayant été insuffisamment chauffé, les époxydes n'avaient réagi que partiellement (en effet une partie de ceux-ci a été récupérée dans le produit de la réaction) et de plus les deux isomères avaient réagi à des vitesses différentes.

Le cis réagissant plus vite que le trans, parce que moins stable puisque stériquement moins équilibré, l'alcool thréo prédominait dans le produit de la réaction alors que si celle-ci avait été complète, l'alcool érythro aurait dû être formé en plus grande quantité à partir de l'époxyde trans plus abondant.

Effectivement, cette réaction ayant été effectuée à nouveau en utilisant non plus le mélange d'époxydes, mais chacun des isomères séparément dans deux expériences distinctes, les attributions de configuration différentes, et cette fois correctes sans équivoque possible, se sont révélées, par l'intermédiaire des alcools IV-Me, en complet accord avec les résultats des spectres infra-rouges de OH.

(*) environ 70 °/o trans - 30 °/o cis.

Bien que les rendements de nos réactions n'aient pas été déterminés, le faible rendement obtenu par NORTON et HASS (44) pour le méthyl-3 pentanol-2 résultant de l'époxyde trans (21,8 °/₀ contre 61 °/₀ pour l'alcool obtenu à partir du cis) nous semble devoir être attribué à une réaction incomplète dans le cas de l'époxyde trans (*).

Donc nos observations montrent que, pour l'application des réactions de ce genre à des fins de détermination de configurations ; 1°) il est préférable d'utiliser les époxydes cis ou trans purs, leur mélange pouvant conduire à des résultats douteux, 2°) il est nécessaire de maintenir un chauffage prolongé, surtout dans le cas du trans, pour obtenir des rendements acceptables.

III - HYDROGENATIONS.

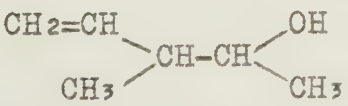
L'hydrogénation séparée de diastéréoisomères éthyléniques stériquement purs nous a permis, d'établir plusieurs configurations dans des cas où soit celle du saturé correspondant, soit celle de l'insaturé lui-même, étaient connues d'une autre manière.

1°) Cas où les configurations des saturés étaient connues (par synthèse stéréospécifique à partir des époxydes).

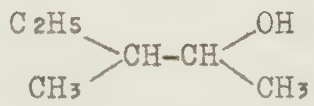
L'hydrogénation séparée :

a) des alcools érythro et thréo II-Me en érythro et thréo I-Me ,

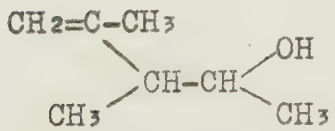
b) des alcools érythro et thréo IV-Me en érythro et thréo III-Me, a permis de connaître les configurations de ces 4 diastéréoisomères insaturés en les relatant à celles des saturés correspondants:



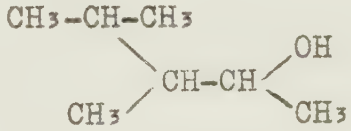
II-Me



I-Me



IV-Me



III-Me

(*) La durée de chauffage à reflux indiquée par ces auteurs est de 20 minutes.

Dans ces expériences, l'identité des produits d'hydrogénation et des alcools saturés authentiques a été prouvée par l'égalité de leurs temps de rétention à la chromatographie de gaz et par la superposition de leurs spectres infra-rouges.

2°) Cas où les configurations des éthyléniques étaient connues (par les spectres infra-rouges dans la région 3 μ - voir la II° Partie).

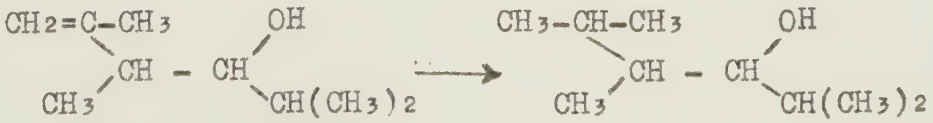
a) Hydrogénation de IV-Et thréo en III-Et thréo:

Dans ce cas également, l'identité du produit hydrogéné et du saturé authentique a été démontrée par chromatographie de gaz et par la superposition des spectres infra-rouges.

b) Hydrogénation de II-Et thréo en I-Et thréo:

c) Hydrogénation des érythro et thréo II-iPr en érythro et thréo I-iPr:

d) Hydrogénation des érythro et thréo IV-iPr en érythro et thréo III-iPr:



Dans ces cas où les diastéréoisomères saturés ont pu être analysés mais non recueillis par chromatographie de gaz (voir la IIIe partie), et où des échantillons stériquement purs des alcools saturés authentiques n'étaient donc pas disponibles, l'identité des produits hydrogénés et des produits saturés a été établie d'après l'égalité des temps de rétention à la chromatographie de gaz.

IV - ORDRES DE RETENTION A LA CHROMATOGRAPHIE DE GAZ.

1° - Saturés.

L'ordre de rétention érythro puis thréo constaté d'abord pour les alcools I-Me et III-Me, s'est avéré par la suite être général pour tous les diastéréoisomères saturés.

2° - Ethyléniques.

L'ordre de rétention inverse : thréo puis érythro, ayant été constaté d'abord pour les alcools II-Me et IV-Me, nous avons supposé provisoirement que cet ordre serait général pour tous les distéréoisomères insaturés.

Cette hypothèse s'est trouvée entièrement confirmée pour les couples de diastéréoisomères des séries II et IV dont les configurations ont été prouvées par étude de liaison hydrogène (voir la IIe partie).

Les raisons de cet ordre d'émergence sont discutées dans la IIIe partie.

Les configurations des diastéréoisomères éthyléniques des séries VI, VII et VIII, qui n'ont pas fait l'objet d'études spectrales, ont été supposées d'après ces ordres de rétention.

V - SPECTRES INFRA-ROUGES

Les alcools diastéréoisomères des séries II et IV ont fait l'objet de deux sortes d'études spectroscopiques:

La première concerne des spectres dans la région 3 μ, où est observée la vibration d'extension du groupe OH.

La seconde, des spectres dans la région 2,5-15 μ, qui englobe la plupart des vibrations fondamentales des molécules.

Les renseignements fournis par l'une et l'autre de ces études sont d'inégale valeur quant à la connaissance des configurations.

Seules les données apportées par la première peuvent être considérées comme preuves absolues de configuration; les observations auxquelles a donné lieu la seconde, bien que non dépourvues d'intérêt, ne pouvant qu'appuyer et confirmer les preuves établies d'une autre manière.

A) Spectres dans la région 3 μ

Les spectres infra-rouges dans la région de la vibration d'extension du groupe OH ont permis l'élaboration d'une méthode nouvelle et univoque de détermination de configurations dans le cas de diastéréoisomères insaturés.

Cette méthode repose sur l'étude de la liaison hydrogène intramoléculaire, qui se manifeste à un degré différent chez les deux diastéréoisomères d'une même paire.

Cette étude sera exposée en détail dans la II° Partie.

Nous indiquerons cependant que le critère de configuration est établi par la comparaison des rapports d'intensité des bandes OH lié/ OH libre pour les deux diastéréoisomères d'une même paire.

Ce rapport est toujours plus élevé chez les thréos, dont la géométrie moléculaire est plus favorable à la liaison hydrogène intramoléculaire.

B) Spectres 2,5-15 μ (*)

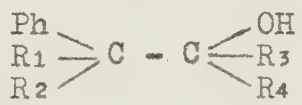
C'est dans la région de la vibration d'élongation de OH (3 μ) et dans celle de la déformation hors du plan de l'hydrogène vinylique (11 μ) qu'apparaissent entre les diastéréoisomères de chaque paire des différences que l'on retrouve pour tous les termes des deux séries étudiées.

Bande OH.

Dans tous les spectres des diastéréoisomères des séries II et IV, on observe un doublement de la bande OH.

La bande dont le sommet correspond à la fréquence la plus élevée est relativement plus importante chez les thréos, alors que la situation inverse est observée chez les érythros (l'allure de ces bandes est illustrée page 29).

MATEOS et CRAM (49) opérant également dans un appareil muni d'un prisme NaCl, avaient observé un phénomène analogue pour une série d'alcools diastéréoisomères de type :



Ils avaient attribué l'une de ces bandes (fréquence supérieure) à OH libre et l'autre (fréquence inférieure) à OH lié dans une association intermoléculaire dimère par liaison OH ••• OH.

Ils avaient interprété les différences des rapports d'intensité de ces bandes entre érythros et thréos (reflétant le degré de liaison hydrogène intermoléculaire) comme étant dûes à des différences d'environnement stérique de OH. La liaison hydrogène intermoléculaire serait plus favorisée chez celui des diastéréoisomères dont l'OH est le moins encombré dans la conformation la plus stable.

(*) Cette étude a été réalisée au laboratoire, dans un appareil "Infracord" Perkin-Elmer muni d'un prisme NaCl ; les spectres ont été effectués dans des cuves NaCl sur des solutions environ 12 °/o et 0,5 °/o dans CS_2.

Cette interprétation a été fortement critiquée par SCHLEYER et al. (50) qui ont démontré que la véritable raison des différences observées entre les spectres des diastéréoisomères était, chez ceux-ci, un degré différent de liaison hydrogène intramoléculaire.

En effet, la bande "OH libre" observée par MATEOS et CRAM correspond en réalité principalement à la bande OH lié intramoléculaire, la faible dispersion obtenue avec un prisme NaCl ne permettant pas la résolution de ces deux bandes, qui se trouvent confondues.

Le degré d'association moindre manifesté par les thréos est dû au fait que leurs groupes OH, étant pour une grande part mobilisés par une liaison hydrogène intramoléculaire, sont donc moins disponibles pour établir des liaisons hydrogène intramoléculaires ; par contre les OH des érythros, dont une proportion plus faible de molécules est le siège d'une liaison hydrogène intramoléculaire, sont plus nombreux à pouvoir s'associer entre eux.

CRAM a reconnu depuis que son interprétation initiale était erronée (51).

Quant à nous, nous n'avons pu déceler aucune différence entre les bandes OH de nos diastéréoisomères saturés dont les couples suivants ont été examinés : I-Me, I-iPr, III-Me, III-Et, III-iPr (*) ce qui montre bien que l'environnement stérique de OH (qui est analogue dans le cas des diastéréoisomères insaturés ou saturés correspondants) n'est pas responsable du degré différent de liaison hydrogène intramoléculaire observé chez les alcools insaturés (* *).

Pour en revenir aux bandes OH des diastéréoisomères éthyléniques, nous avons tiré enseignement de ces discussions et avons attribué, dans les spectres des composés des séries II et IV, le sommet correspondant à la fréquence la plus haute à OH libre + OH lié intramoléculaire ; l'autre, de fréquence plus basse, qui n'est souvent qu'un point d'inflexion mais dont l'importance relative est toujours plus grande chez les érythros, a été attribué, en raison de sa dépendance vis à vis de la concentration, à OH lié intermoléculaire.

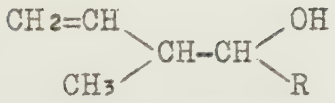
En effet, ce deuxième sommet ou point d'inflexion est plus prononcé dans les spectres à 12 °/₀ ; il disparaît partiellement avec la dilution et ne se retrouve plus que très atténué dans les spectres à 0,5 °/₀.

(*) Ceux des diastéréoisomères qui n'ont pu être isolés par chromatographie de gaz à partir du produit de la réaction de GRIGNARD ont été obtenus par hydrogénation des insaturés correspondants.

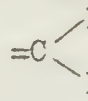
(* *) De même CRAM (51) a effectué récemment les spectres des alcools diastéréoisomères hydrogénés correspondants (phényle étant remplacé par cyclohexyle) et n'a pu déceler aucune différence entre les bandes OH des érythros et thréos saturés.

Bande $CH=CH_2$.

1° Série II



La déformation hors du plan de l'hydrogène de la double liaison vinylique monosubstituée $RCH=CH_2$ absorbe à 990 et 910 cm^{-1} (env. 10 et 11 μ) (52).

Les observations suivantes concernent uniquement la seconde de ces bandes, qui est probablement dûe aux vibrations des liaisons  (la première étant attribuée à celles de).

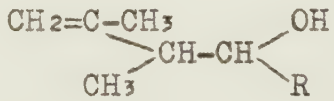
Chez les érythros de cette série, on observe, sur la branche du pic correspondant aux plus hautes fréquences, un point d'inflexion à peine esquissé.

Chez les thréos, il ne s'agit plus d'un point d'inflexion mais d'un véritable doublet (voir p.29).

On retrouve le même phénomène dans une petite bande à 1820 cm^{-2} (env. 5,5 μ) qui est vraisemblablement une harmonique de la précédente (52) et dont la forme reflète fidèlement celle de la bande principale à 910 cm^{-1}.

Aucune régularité analogue n'a été observée pour la bande à 990 cm^{-1} (env. 10 μ).

2° Série IV



La déformation hors du plan de l'hydrogène de la double liaison vinylique disubstituée $R_1R_2C=CH_2$ absorbe à 890 cm^{-1} (env. 9 μ) (52).

On retrouve dans l'allure de cette bande la même tendance que dans la série précédente, bien que sous une forme moins nette.

Chez les érythros comme chez les thréos, cette bande présente un point d'inflexion. Mais la fréquence du pic principal des érythros correspond à celle du point d'inflexion des thréos et vice-versa.

La forme de la bande harmonique (1780 cm^{-1}, env. 5,5 μ) ici encore reflète celle de la bande principale.

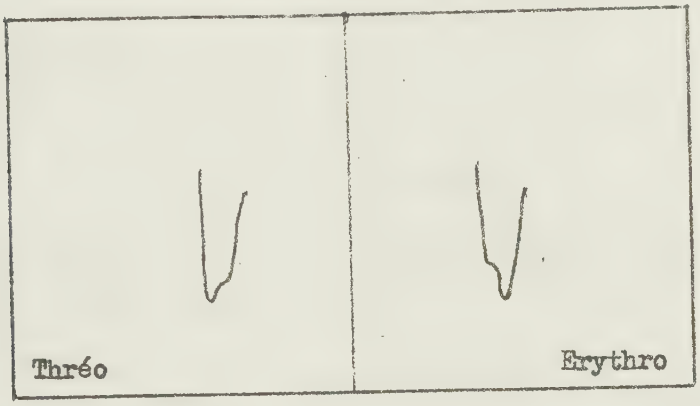
Dans ces deux séries, le point d'inflexion ou la bande additionnelle du doublet ne sont pas modifiés par la dilution et peuvent être attribués aux molécules qui sont le siège d'une liaison hydrogène intramoléculaire.

L'importance plus grande chez les thréos de la bande correspondant à un abaissement de fréquence signifierait qu'un nombre plus élevé de molécules possédant cette configuration est engagé dans la liaison hydrogène intramoléculaire.

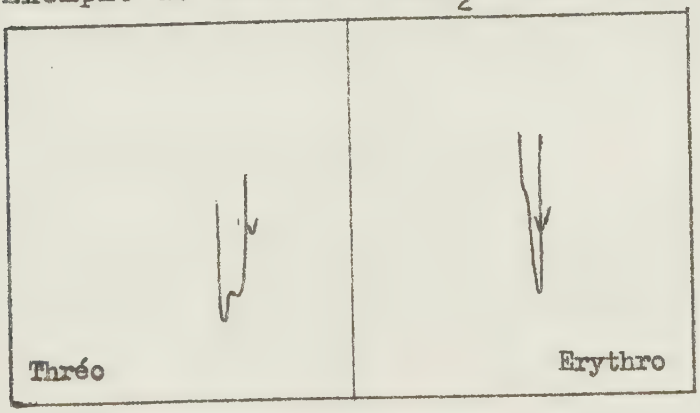
Cette hypothèse est d'ailleurs en complet accord avec les résultats des spectres dans la région OH, de sorte que cette observation peut éventuellement constituer une preuve supplémentaire de configuration.

SPECTRES 2,5-15 μ

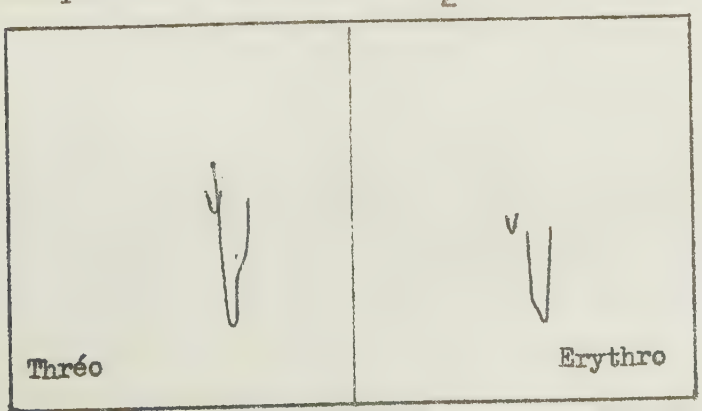
Exemple de bandes OH: alcools II-iPr



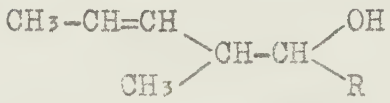
Exemple de bandes $-CH=CH_2$: alcools II-iPr



Exemple de bandes $>C=CH_2$: alcools IV-Et



VI - CONFIGURATION DES ALCOOLS DE LA SERIE VI.



Le réactif de GRIGNARD du bromo-2 pentène-3,

$$CH_3-CH=CH-CHBr-CH_3$$

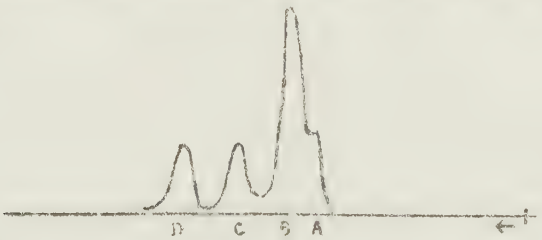
réagit avec les aldéhydes pour donner des mélanges d'alcools secondaires (VI-R) dans lesquels deux formes d'isomérie géométrique sont superposées.

Non seulement la présence de deux carbones asymétriques adjacents rend possible l'existence de deux diastéréoisomères érythro et thréo, mais encore celle d'une double liaison non terminale permet à chacun d'exister sous forme cis et sous forme trans.

Dans cette série, on peut donc obtenir théoriquement non pas deux, mais quatre isomères : érythro cis, érythro trans, thréo cis et thréo trans.

Alcools VI-Me et VI-Et

L'analyse par chromatographie gazeuse sur colonne de diglycérol révèle l'existence de 4 pics dont le premier, mal séparé du second, se présente sous la forme d'un point d'inflexion :



Par analogie avec les ordres de rétention qui paraissent être la règle pour les diastéréoisomères éthyléniques sur les substrats polaires (voir p. 23 et IIIe Partie) nous avons supposé que les pics doubles A + B correspondaient aux thréos, et les deux autres pics C et D aux érythros.

a) Hydrogénation (VI-Me).

Cette présomption a été confirmée dans le cas des alcools VI-Me par hydrogénation.

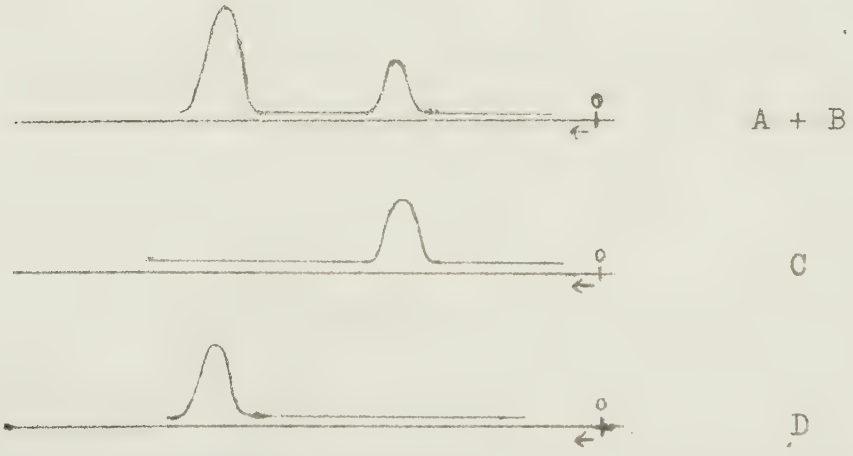
L'hydrogénation du pic double (A + B) a fourni un produit donnant un pic unique à la chromatographie de gaz et possédant le même temps de rétention que le diastéréoisomère saturé correspondant V-Me thréo. Le spectre infra-rouge du produit isolé est superposable à celui de l'alcool V-Me thréo.

b) Chromatographie gazeuse sur colonne au nitrate d'argent (VI-Et).

Le pic double (A + B) des alcools VI-Et, recueilli globalement après passage sur colonne au diglycérol et réanalysé sur colonne au nitrate d'argent, a donné deux pics très bien séparés et en proportions inégales.

L'ordre de rétention trans puis cis étant probablement la règle pour les oléfines isomères sur nitrate d'argent (*), nous avons supposé que le premier pic (le plus petit) représentait le thréo trans, et le second (le plus grand), le thréo cis.

Dans les mêmes conditions, les pics C et D ont donné chacun un pic unique. D'après leurs temps de rétention et l'analogie de ceux-ci avec ceux des pic A et B, nous avons supposé que le pic C représentait l'érythro trans et le pic D l'érythro cis.



(*) Bien que nous n'ayions pu trouver dans la littérature qu'un seul exemple de séparation de ce genre dont les auteurs aient indiqué l'ordre de rétention (trans puis cis pour les butènes-2) (53), cet ordre de rétention doit être probablement la règle, car il a été montré que le cis-pentène-2 formait avec l'ion Ag+ un complexe plus stable que le trans (54), et d'une façon générale, observé que les oléfines cis se coordinent mieux que les trans aux sels métalliques (55).

c) Spectres infra-rouges.

Les spectres infra-rouges de chacun des alcools VI-Me et VI-Et confirment les présomptions précédentes.

Les spectres des pics C (présumés érythros trans) ont effectivement une bande forte à 10,2-10,4 μ , région caractéristique de la vibration de déformation hors du plan de l'hydrogène de la double liaison trans, et aucune bande importante dans la région 13 μ .

Ceux des pics D (présumés érythros cis) ont une bande forte à 13,7 μ (caractéristique de la double liaison cis) et aucune bande importante dans la région 10,2-10,4 μ .

Ceux des pics doubles A + B qu'il est malheureusement impossible de recueillir séparément, montrent la présence simultanée de ces deux bandes.

Alcools VI-iPr et VI-tBu.

Les pics uniques ou largement prédominants obtenus pour chacun de ces alcools ont été supposés correspondre aux thréos, sur la base de l'augmentation de sélectivité avec celle de la taille du radical de l'aldéhyde, observé dans les deux autres séries allyliques.

Alcools des séries VII et VIII.

Les configurations des alcools VII et VIII ont été supposées d'après les ordres de rétention, et le pic unique obtenu pour l'alcool VII-tBu a été supposé thréo pour la même raison que les alcools VI-iPr et -tBu.

TABLEAU I

DETERMINATION DES CONFIGURATIONS DES ALCOOLS DIASTEREOISOMERES

	Synthèse stéréospécifique. (I2)	Hydrogénation (I3)	Spectres infra-rouges 3 μ (II)	Spectres infra-rouges 2,5-15 μ (I5, I6)	Ordres de rétention (I4, III)
I-Me	++	++			(+)
Et		+[a]			(+)
iPr		+			(+)
II-Me		++	++	+	+
Et			++	+	+
iPr			++	+	+
tBu			++	+	+
III-Me	++	++			(+)
Et		++[a]			(+)
iPr		+			(+)
IV-Me		++	++	+	+
Et			++	+	+
iPr			++	+	+
tBu			++	+	+
V-Me	++				(+)
VI-Me		++[a]		b	+
Et				b	+[c]
iPr					(+)?
tBu					(+)?
VII-Me					+
iPr					(+)?
tBu					(+)?
VIII-Me					+

I2 signifie que la méthode correspondante est exposée dans la I° Partie, chapitre 2; I3, I° Partie, chap.3; III, III° partie. etc.

a thréo seulement
b configurations cis-trans
c configurations cis-trans déterminées par chromatographie de gaz sur colonne NO_3Ag

++ absolument sûr
+ très probable
(+) probable
(+)? possible mais douteux.

CONCLUSION

Dans le tableau récapitulatif I sont résumées, pour l'ensemble de nos alcools diastéréoisomères, les différentes méthodes par lesquelles en ont été déterminées les configurations.

Cette récapitulation appelle les commentaires suivants :

1°) Ces différentes méthodes ne sont pas toutes d'égale valeur en ce qui concerne la connaissance des configurations :

Certaines d'entre elles conduisent à des certitudes et sont indiquées ++.

D'autres conduisent seulement à des présomptions et sont indiquées+, (+) ou (+) ?

2°) Dans plusieurs cas, les preuves ou présomptions de configuration établies indépendamment par l'une ou l'autre de ces méthodes se recoupent mutuellement, ce qui renforce encore, s'il est possible, le degré de certitude accompagnant la connaissance des configurations des composés pour lesquels c'est le cas.

Ainsi pour les alcools II-Me et IV-Me, 4 méthodes différentes dont 2 sûres et 2 très probables, convergent vers la même attribution de configuration.

Pour d'autres alcools, les configurations établies par une seule méthode sont seulement probables, ou même parfois douteuses.

Comparaison critique des différentes méthodes.

I. Constituent une preuve absolue de configuration les données fournies par les méthodes suivantes et indiquées ++ dans le tableau récapitulatif :

1) Synthèses stéréospécifiques à partir des époxydes ;
2) Spectres infra-rouges dans la région 3 μ ;
3) Hydrogénations, lorsque l'identité des produits d'hydrogénation et des produits saturés authentiques est établie par la superposition des spectres infra-rouges.

Il est à remarquer que dans plusieurs cas les données fournies par ces 3 méthodes univoques se recoupent.

Ainsi pour les premiers termes (R = Me) des séries correspondantes I et II, III et IV, les configurations établies par synthèse stéréospécifique pour les saturés, par spectres OH pour les insaturés, se rejoignent par l'intermédiaire de l'hydrogénation de ceux-ci en ceux-là :

II. Constituent des présomptionsde configuration à des degrés divers les données fournies par les méthodes suivantes :

1) Les corrélations observées pour la bande vinyle dans les spectres infra-rouges 2,5-15 μ . Ces observations peuvent contribuer à confirmer des configurations établies d'une autre manière mais le phénomène n'est pas assez net ni assez bien compris pour constituer à lui seul une preuve de configuration.

2) Les ordres de rétention à la chromatographie de gaz, bien qu'ici encore il faille déterminer différents degrés de présomption.

a - Dans le cas des alcools éthyléniques où 2 diastéréoisomères sont obtenus, l'attribution des configurations d'après l'ordre de rétention thréo puis érythro, peut être considérée, du fait que cet ordre obéit à des phénomènes connus et compris (voir IIIe partie), comme accompagnée d'une forte probabilité d'exactitude. Ces données sont indiquées +.

b - Pour les alcools saturés par contre, l'ordre de rétention érythro puis thréo, bien que cet ordre soit la règle dans tous les cas ou les configurations sont connues d'une autre manière, ne constitue, en l'absence d'une explication suffisamment solide , qu'une présomption de configuration dont la probabilité d'exactitude est moindre. - Ces données sont indiquées (+).

3) Les hydrogénations pour lesquelles l'identité des produits d'hydrogénation et des saturés authentiques n'est établie que d'après les temps de rétention, doivent également être rangées dans la catégorie des présomptions, bien que ces identifications soient très probablement exactes, donc indiquées +.

4) Dans le cas des alcools éthyléniques pour lesquels un pic unique ou largement prédominant a été obtenu à la chromatographie de gaz (par exemple VI-iPr, VI-tBu, VII-iPr, VII-tBu),la configuration thréo attribuée à celui-ci par analogie avec l'augmentation de sélectivité avec la taille de R observée dans d'autres séries allyliques (voir IVe partie) ne doit être acceptée qu'avec la plus grande réserve. - Ces données sont indiquées (+)?.

PARTIE EXPERIMENTALE

Réactions de CRAM

1°) Action du bromure de méthylmagnésium sur le méthyl-2 butanal-1 :

L'aldéhyde nous a été fourni par M. H.FELKIN, qui l'avait préparé par action du bromure de s-butylmagnésium sur l'orthoformiate d'éthyle selon LINSTEAD et MANN (56).

Les réactions ont été effectuées sous azote de la manière habituelle, la solution d'aldéhyde dans l'éther étant ajoutée à un léger excès de magnésien (solution 1,6 M) et le mélange réactionnel étant maintenu à la température voulue par chauffage à reflux (+ 35°), ou par un bain de glace-$ClNH_4$ (0°) ou d'alcool-CO_2 (- 30°) pendant la durée de l'addition, 45 minutes après la fin de celle-ci (le mélange étant laissé en agitation) et pendant l'hydrolyse.

Remarque : la température de - 30° a été choisie pour effectuer la réaction à froid car à - 70° le magnésien se prend en masse vitreuse.

2°) Réduction de la méthyl-3 pentanone-2 par l'hydrure de lithium et d'aluminium.

La méthyl-3 pentanone-2 a été préparée par addition inverse du bromure de s-butylmagnésium dans l'anhydride acétique selon NEWMAN et BOOTH (57) et NEWMAN et SMITH (58).

Eb. 116-118°/772 mm ; litt. 116°5/734 mm (59) ; 118°(57).

n_D^{25} 1.3980 ; litt. n_D^{20} 1.4002 (57).

Nous avons utilisé une solution d'hydrure de lithium et d'aluminium titrée (0,4 M) selon H. FELKIN (60).

Les réactions ont été effectuées de la manière habituelle, la solution de cétone dans l'éther étant ajoutée dans un excès de solution de réactif, les conditions de température et de durée étant maintenues comme indiquées plus haut.

Epoxy-2,3 butanes.

La synthèse des époxy-2,3 butanes a été réalisée conformément aux indications de WILSON et LUCAS (61) par la suite d'opérations schématisées ci-dessous :

$$C_2H_5\text{-}CHOH\text{-}CH_3 \xrightarrow[(-H_2O)]{SO_4H_2} \underset{\text{butènes-2 (cis + trans)}}{CH_3\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_3} \xrightarrow{+ClOH} \underset{\text{chloro-3 butanols-2 (érythro + thréo)}}{CH_3\text{-}CHCl\text{-}CHOH\text{-}CH_3}$$

$$\xrightarrow[(-HCl)]{KOH} CH_3\text{-}CH\text{-}CH\text{-}CH_3 \quad (O)$$

Epoxy-2,3 butanes
(cis + trans)

Le mélange d'époxydes a été séparé par distillation sur colonne à bande tournante.

Les constantes des produits obtenus par nous ainsi que celles de la littérature sont portées sur le tableau de la page suivante.

Composé	Obtenu par nous	Littérature	(ref)
Butènes-2	Rdt(butanol): 52 %	Rdt(butanol): 38-48%	(61)
Chloro-3 Butanols-2	(e+t) Eb. 42-46°/18mm	(e+t) Eb.50-60°/30mm	(61)
		érythro Eb. 56°/30mm	(62)
		thréo Eb. 52°/30mm	(62)
	(e+t) n_D^{25} 1,4375	érythro n_D^{25} 1,4397	(62)
		thréo n_D^{25} 1,4386	(62)
	Cl % calc. 32,72 tr. 30,23		
	Rdt(butènes) 32%	Rdt(butènes) 55%	(61)
Epoxy-2,3 Butanes	Rdt(chloro-butanols) cis + trans 83%	Rdt(chloro-butanols) cis + trans 87-90%	(61)
	Trans : Eb. 53-54°	Trans: Eb.53°6-54°1 / 747 mm.	(61)
	n_D^{25} 1,3710	n_D^{25} 1,3705	(62)
	Cis : Eb. 60°	Cis: Eb.59°9-60°4/747mm	(61)
	n_D^{25} 1,3800	n_D^{25} 1,3802	(62)

Dialkylmagnésiums.

Les dialkylmagnésiums ont été préparés selon NORTON et HASS (44).

Dans le réactif de GRIGNARD préparé de façon habituelle et sous azote, est ajoutée goutte à goutte une solution à 25 °/₀ de dioxane (déperoxydé et séché par chromatographie sur alumine) dans l'éther. La quantité de dioxane ajoutée représente 1,25 mole de dioxane par at.-gr d'halogène présent.

Le mélange hétérogène ainsi formé est agité et chauffé à reflux pendant quelques heures, puis agité à température ambiante pendant la nuit, puis laissé au repos sous azote 24 à 48 heures. Le précipité blanc de bromure de magnésium se dépose petit à petit.

Sur le surnageant limpide on prélève des prises d'essai dont les unes sont titrées par la méthode habituelle (63, 64), tandis que sur les autres on vérifie par le test au nitrate d'argent l'absence d'halogène, ou du moins sa présence en quantité insignifiante (on sait en effet que par la méthode de précipitation dioxanique il n'est pas possible d'éliminer totalement les dernières traces d'halogène dans la solution de dialkylmagnésium) (16, 65, 66).

Le volume désiré de solution surnageante de titre connu est siphonné sous azote dans un autre appareil où sera effectuée la réaction avec l'époxyde.

Action d'un dialkylmagnésium sur un époxyde.

A la solution de dialkylmagnésium maintenue sous azote, agitée et chauffée à l'ébullition de l'éther, est ajoutée une solution éthérée d'époxyde, celui-ci en défaut molaire par rapport à la quantité de réactif.

Le chauffage à reflux du mélange réactionnel doit être poursuivi au moins pendant une heure après la fin de l'addition ; ceci est important, nous avons exposé plus haut pourquoi.

Puis on vérifie par le test à la cétone de MISCHLER (67) la présence d'un excès de réactif, après quoi on hydrolyse et on épuise comme pour une réaction de GRIGNARD ordinaire.

Dans une expérience-type, à 55 cm³ d'une solution contenant 17 mMole de diisopropylmagnésium, est ajouté sous azote 1 cm³ (0,8 g, 11 mM) d'époxy-2,3 butane trans dans 10 cm³ d'éther. L'agitation et l'ébullition à reflux sont maintenues pendant 2 heures après la fin de l'addition.

A 40 cm³ de solution contenant 12,5 mM de diisopropyl-Mg sont ajoutés 0,8 cm³ (0,64 g, 8,8 mM) d'époxy-2,3 butane cis. L'agitation et l'ébullition sont maintenues pendant 2 h.

Après séchage de la solution éthérée-dioxanique, la majeure partie de l'éther est chassée au bain-marie, puis le diastéréoisomère pur est isolé par chromatographie de gaz.

En effet, si cette réaction est absolument stéréospécifique et ne conduit qu'à un seul diastéréoisomère, qui constitue d'ailleurs de loin le produit principal de la réaction, l'analyse par chromatographie gazeuse du produit de réaction brut révèle qu'il se forme également en faible proportion un grand nombre de produits secondaires, non identifiés (aucun de ceux-ci n'a le temps de rétention de l'autre diastéréoisomère).

L'isolement par chromatographie gazeuse de l'alcool obtenu ne doit pas être effectué sur une colonne au diglycérol (voir la IIIe partie) car sur ce substrat le dioxane possède exactement le même temps de rétention que les diastéréoisomères érythros.

Hydrogénations.

Les hydrogénations ont été effectuées sur des échantillons d'environ 50 mg (5 à 10 mMoles) d'alcools stériquement purs, en présence de Platine d'Adams (environ 5 mg) en solution dans l'éthanol ou le méthanol (environ 1 cm³).

L'hydrogénation terminée, la solution est mise en présence d'eau et extraite à l'éther dans le cas de l'éthanol, au pentane dans le cas du méthanol.

La majeure partie de l'éther ou du pentane est chassée par distillation au bain-marie, puis le produit d'hydrogénation est isolé par chromatographie de gaz.

Dérivés cristallisés

Les 3,5-dinitrobenzoates ont été préparés selon BREWSTER et CIOTTI (68) sur des échantillons d'environ 50 mg d'alcools stériquement purs.

Les dérivés bruts sont recristallisés jusqu'à point de fusion constant dans l'éthanol absolu.

Les points de fusion indiqués ne sont pas corrigés.

Méthyl-3 pentanols-2 (I-Me).

Erythro F = 55°5-56° Thréo F = 55-56°

Analyse : $C_{13}H_{16}O_6N_2$

Calc. °/o	C 52,70	H 5,44	N 9,45	O 32,40
érythro tr. °/o	53,13	5,66	9,46	32,24
thréo tr. °/o	53,02	5,58	9,56	32,25.

Nous avons préparé également les 3,5-dinitrobenzoates de quelques autres diastéréoisomères :

Méthyl-3 pentène-4 ols-2 (II-Me)

Erythro F = 60°5-61° Thréo F = 70-71°

Analyse : $C_{13}H_{14}O_6N_2$

Calc. °/o	C 53,06	H 4,79	N 9,52	O 32,62
érythro tr. °/o	53,10	4,78	9,82	32,55
thréo tr. °/o	53,23	4,79	9,95	32,58.

Méthyl-4 hexène-5 ols-3 (II-Et)

Erythro F = 66-68° Thréo : huile

Analyse : $C_{14}H_{16}O_6N_2$

Calc. °/o	C 54,53	H 5,23	N 9,08
érythro tr. °/o	54,83	5,25	9,06

Diméthyl-2,4 hexène-5 ols-3 (II-iPr)

Erythro F = 76-78° Thréo F = 55-57°

Analyse : $C_{15}H_{18}O_6N_2$

Calc. °/₀	C 55,89	H 5,62	N 8,69
érythro tr. °/₀	56,16	5,65	8,54
thréo tr. °/₀	56,26	5,61	8,71.

Diméthyl-3,4 pentène-4 ols-2 (IV-Me)

Erythro F = 66-66°5 Thréo F = 74°5-75°

Analyse : $C_{14}H_{16}O_6N_2$

Calc. °/₀	C 54,53	H 5,23	N 9,08
érythro tr. °/₀	54,29	5,36	8,86
thréo tr. °/₀	54,38	5,44	8,89.

Triméthyl-2,4,5 hexène-5 ols-3 (IV-iPr)

Erythro F = 84-85°5 Thréo F = 79-80°

Analyse : $C_{16}H_{20}O_6N_2$

Calc. °/₀	C 57,13	H 5,99	N 8,33
érythro tr. °/₀	57,25	6,21	8,28
thréo tr. °/₀	57,26	6,05	8,30.

DEUXIEME PARTIE

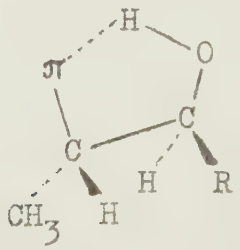
ETUDE SPECTROSCOPIQUE DE LA LIAISON HYDROGENE INTRAMOLECULAIRE DANS LES ALCOOLS ETHYLENIQUES DIASTEREOISOMERES

Depuis plusieurs années déjà s'accumulent les exemples décrivant la mise en évidence par spectroscopie infra-rouge d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre un hydroxyle et un système à électrons π tel que noyau aromatique (50, 69, 70) ou liaison multiple (71, 72, 73).

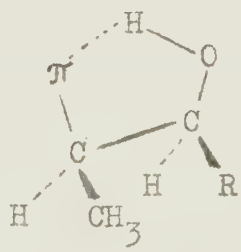
On pouvait donc s'attendre à l'existence d'une liaison hydrogène de ce genre dans nos alcools insaturés.

Il est connu également que la liaison hydrogène intramoléculaire est très sensible à la stéréochimie de la molécule qui l'héberge (74).

De ce fait on pouvait prévoir qu'elle serait plus favorisée chez les thréos, qui lui offrent un meilleur environnement stérique, que chez les érythros : en effet, sur le cycle formé par une telle liaison hydrogène, les substituants volumineux CH_3 et R' sont en trans chez les thréos, en cis chez les érythros. (*)



Thréo



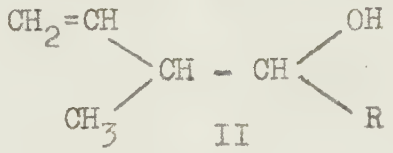
Erythro

Les spectres infra-rouges ont entièrement confirmé ces prévisions.

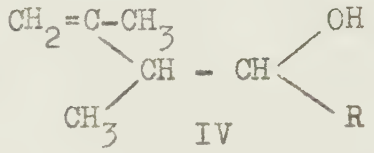
(*) La suggestion d'utiliser ces différences d'aptitude à la liaison hydrogène intramoléculaire comme moyen de détermination des configurations, est due au Dr SICHER, qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et aux problèmes de configuration posés par celui-ci, et s'est chargé de la réalisation des spectres.

Composés étudiés et données de base

Parallèlement aux spectres de nos alcools des séries II et IV:

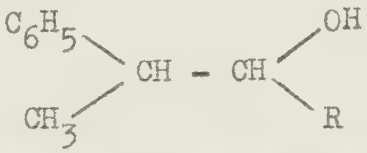


II



IV

ont été effectués également ceux de la série



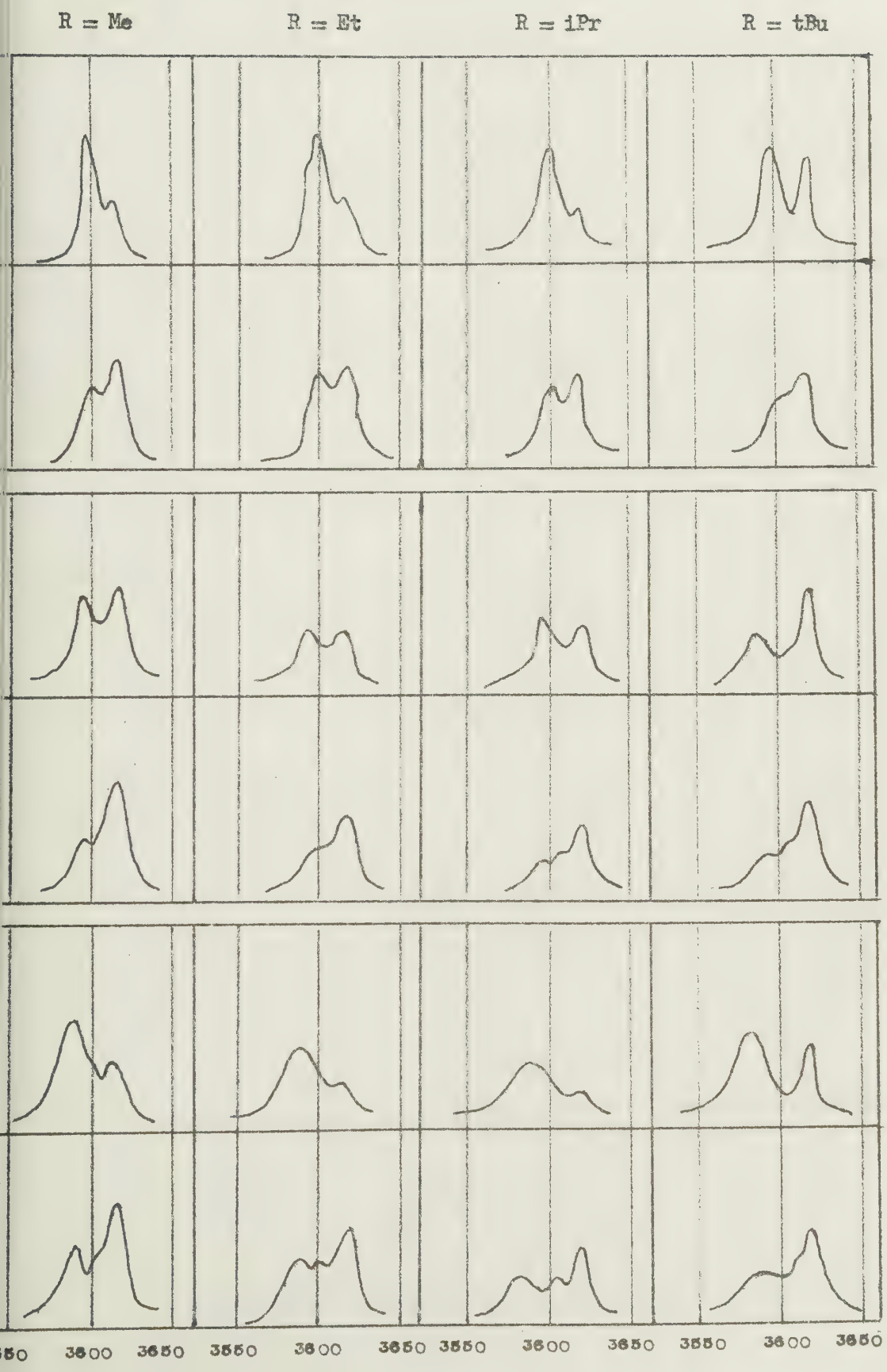
dont les configurations des diastéréoisomères des deux premiers termes (R = Me et Et) avaient déjà été établies par CRAM et ABD ELHAFEZ (5) et les configurations de ceux des termes suivants (R = iPr et tBu) par M.CHEREST et H.FELKIN selon la Règle de CRAM.

Rappelons que lorsqu'a été entreprise cette étude, seules étaient établies, dans les séries II et IV, les configurations de chacun des premiers termes (R = Me).

Les résultats obtenus pour ces trois séries, se rapportant donc à 12 paires de diastéréoisomères, concordent parfaitement.

Les différences significatives entre les spectres des diastéréoisomères d'une même paire, et les caractéristiques communes à tous les érythros et à tous les thréos de configurations déjà connues, sont suffisamment cohérentes pour permettre d'appliquer sans risque d'erreur les analogies des données spectrales à l'attribution de configurations dans les cas encore incertains.

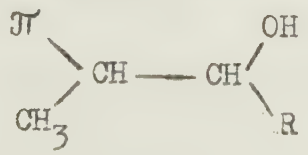
Ainsi, dans des cas où les configurations sont difficiles à déterminer directement par des voies chimiques, et où de plus seules de faibles quantités de produits purs sont accessibles, la spectroscopie infra-rouge fournit une méthode élégante et univoque ne nécessitant que des quantités minimes de produits.


R = Me
R = Et
R = iPr
R = tBu
3600
3650
3550
3600
3650
3550
3600
3650
3550
3600
3650

π	R'	ν (OH libre)		ν (OH lié)		$\Delta\nu$		ε lié/ ε libre	
		t	e	t	e	t	e	t	e
C_6H_5	Me	3622	3629	3590	3597	32	32	2,1	0,8
	Et	3630	3634	3597	3602	33	32	2,1	0,9
	iPr	3640	3640	3600	3605	40	35	2,7	0,8
	tBu	3640	3639	3597	3617?	33	22	1,1	0,7?
$CH=CH_2$	Me	3629	3628	3586	3588	43	40	0,9	0,5
	Et	3631	3635	3588	3587?	43	48	1	0,5?
	iPr	3642	3642	3590	3589	52	53	1,2	0,5
	tBu	3643	3642	3578	3590	65	52	0,5	0,4
$CH(=CH_2)(CH_3)$	Me	3625	3629	3576	3576	49	53	1,7	0,6
	Et	3628	3638	3577	3573?	51	65?	2,1	0,7?
	iPr	3639	3641	3581	3568	58	73	2,5	0,6
	tBu	3642	3640	3570	3580	72	60	1,2	0,5

TABLEAU II

Spectres infra-rouges des alcools diastéréoisomères



Les valeurs de ν et $\Delta\nu$ sont exprimées en cm^{-1}

Les spectres infra-rouges effectués dans la région 3 μ (+) sont reproduits p. 45.

La région 3 μ est particulièrement favorable à l'étude de la liaison hydrogène intramoléculaire (++) à condition d'opérer sur des solutions suffisamment diluées pour éliminer ou rendre négligeable la liaison hydrogène intermoléculaire, et d'utiliser un prisme suffisamment dispersif permettant d'apprécier le déplacement de fréquence de la vibration d'extension des groupes OH participant à une interaction intramoléculaire de ce type.

Les spectres de tous les diastéréoisomères étudiés (voir p. 45) présentent une bande relativement étroite à 3622-3642 cm^{-1} attribuée aux vibrations d'extension du groupe OH libre, et une ou parfois deux bandes plus larges à des fréquences inférieures dont celle qui correspond à la fréquence la plus basse a été attribuée aux vibrations d'extension du groupe OH lié intramoléculaire.

Bande intermédiaire

Pour élucider la signification de cette bande intermédiaire ont été effectués les spectres de plusieurs diastéréoisomères saturés correspondants : I-Me thréo, III-Me érythro et thréo, I-iPr érythro et thréo, III-iPr érythro (+++).

Les 3 premiers ont une unique bande OH, mais les 3 autres en possèdent deux, dont le $\Delta\nu$ correspond à celui de la bande intermédiaire lorsqu'elle est présente dans les spectres des alcools insaturés.

L'existence d'une double bande OH dans les spectres de nombreux alcools saturés a été signalée récemment et indépendamment par plusieurs auteurs (73, 75), qui lui ont accordé la même signification : elle serait due à une hétérogénéité conformationnelle de la liaison C-OH.

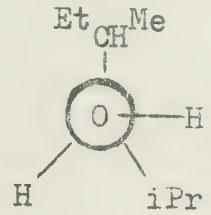
(+) Ces spectres ont été réalisés à Prague, dans un spectromètre Zeiss-Jena IR-10 comportant un prisme LiF.

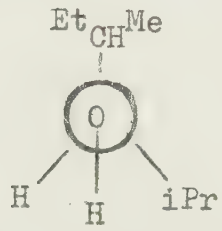
Les mesures ont été effectuées en cuves NaCl de 1 cm. d'épaisseur, sur des solutions 4 à 6.10^{-3} M dans CCl_4.

(++) La liaison hydrogène intramoléculaire a été étudiée également dans la région harmonique 1,4 μ (70)

(+++) Ceux des diastéréoisomères qui n'ont pu être isolés par chromatographie de gaz à partir du produit de la réaction de Grignard, ont été obtenus par hydrogénation des insaturés correspondants.

Les isomères conformationnels responsables de ce phénomène peuvent être schématisés ainsi (exemple des alcools I-iPr, projection selon l'axe O-C) :





Cette bande intermédiaire observée dans les spectres de certains alcools insaturés n'est donc pas en rapport avec la liaison hydrogène, mais est due à des isomères conformationnels non liés.

Dans le texte qui va suivre , les références à la bande "OH libre" concerneront toujours la bande ayant la fréquence la plus élevée.

Valeurs de ν

Les valeurs des fréquences d'extension du groupe OH libre, ν(OH libre), (portées, ainsi que toutes les autres valeurs dans le tableau II) augmentent légèrement avec la longueur et la ramification du groupe R dans les 3 séries, chez les érythros comme chez les thréos.

Un déplacement analogue de la bande OH avait été observé par OKI et IWAMURA (73) pour une série d'alcools secondaires simples de type R-CHOH-CH_3 (R = Me, Et, iPr, tBu) dont la fréquence du pic OH varie de 3627 cm^{-1} pour R = Me à 3636 cm^{-1} pour R = tBu.

Ce déplacement peut être attribué à une augmentation de l'encombrement stérique du groupe OH.

Il a été observé en effet que dans les composés cyclohexaniques l'OH axial absorbe à une fréquence plus élevée que l'OH équatorial (76, 77, 78).

Une tendance analogue mais limitée se manifeste également pour les valeurs des fréquences de la vibration d'extension du groupe OH lié, ν(OH lié).

Dans la plupart des composés étudiés, cette valeur augmente chez les thréos comme chez les érythros lorsque R varie dans l'ordre Me, Et, iPr ; mais pour R = tBu, tandis que chez les thréos la tendance amorcée s'accentue encore, chez les érythros la valeur de ν(OH lié) diminue.

Valeurs de $\Delta\nu$

Il est admis que la différence $\Delta\nu$ entre les fréquences des pics OH libre et OH lié reflète la longueur, ou mieux, l'enthalpie de la liaison hydrogène:

- plus grande est la séparation entre les deux bandes
- plus l'énergie de la liaison H est importante
- plus courte est la distance qui sépare les deux groupes concernés.

L'examen des variations de $\Delta\nu$ pour les trois séries étudiées (tableau II) permet de faire les constatations suivantes :

1°) Cette valeur augmente avec le pouvoir accepteur de proton du système à électrons π, dans l'ordre : phényle $<$ $-CH=CH_2$ $<C(CH_3)=CH_2$.

La même tendance a été observée pour des associations intermoléculaires phénol-oléfines (79).

2°) Chez les thréos, les valeurs de $\Delta\nu$ augmentent quand R varie de Me à tBu, alors que chez les érythros elles augmentent quand R varie de Me à iPr puis diminuent pour R = tBu.

Ces tendances sont tout à fait comparables à celles qu'a observé KUHN (74) pour une série d'α-glycols diastéréoisomères bisubstitués de type R-CHOH-CHOH-R (R étant Me, n-pentyle, iPr, tBu), avec cette différence que le méso-tBu n'a pas de liaison hydrogène du tout.

KUHN a conclu de ses résultats que la tendance observée était due à des facteurs stériques et non polaires.

C'est sans doute le cas également pour les composés qui font l'objet de cette étude, car l'influence de facteurs polaires se manifesterait par une tendance opposée : en effet, lorsque R varie de Me à tBu, l'"acidité" des atomes d'hydrogène du groupe OH diminue, et si les facteurs polaires entraient en jeu, ils devraient entraîner un affaiblissement de la liaison hydrogène. Or ce n'est pas le cas.

KUHN a suggéré que l'effet stérique responsable de la tendance observée est une diminution de l'angle C-C-O ou une courbure de la liaison centrale C-C (il s'agit en fait du même phénomène qui est le recouvrement imparfait des orbitales, conséquence de l'effet stérique (80))ayant pour résultat, lorsque le volume de R augmente, le rapprochement de OH et de la double liaison.

Cette explication peut s'appliquer également aux composés qui font l'objet de cette étude, et on peut admettre que pour tous les diastéréoisomères, sauf les érythros tBu, la stabilisation apportée à la molécule par l'établissement de la liaison H est plus importante que la déstabilisation résultant du recouvrement imparfait des orbitales.

Pour les érythros tBu, on peut supposer que la déstabilisation ainsi produite, devenant plus importante que la stabilisation par liaison hydrogène, est compensée par la rotation des groupes autour de l'axe C-C central, d'où éloignement de OH et de la double liaison et affaiblissement de la liaison hydrogène.

.....

On peut remarquer par ailleurs que dans la série de glycols diastéréoisomères de KUHN (74), les $\Delta\nu$ des glycols dl sont toujours plus élevés que ceux des mésos correspondants.

Une telle régularité n'existe pas dans le cas des composés étudiés ici. Aucune généralisation ne peut être tirée de la comparaison des valeurs de $\Delta\nu$.

Bien que la fréquence du pic OH lié n'ait pu dans certains cas être déterminée qu'avec une faible exactitude, il est certain toutefois que ces chiffres ne sont pas dûs à des erreurs expérimentales et qu'ils reflètent la réalité.

On doit donc admettre que dans 5 couples de diastéréoisomères sur 12, l'énergie de la liaison hydrogène est plus grande dans l'érythro que dans le thréo.

Valeurs du rapport ε lié / ε libre*

Corrélation entre valeurs des coefficients d'extinction et configurations.

Par contre on observe une régularité parfaite pour les valeurs du rapport ε lié / ε libre, qui reflète la proportion des molécules liées par rapport aux molécules libres :

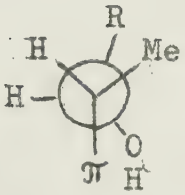
Chez les thréos, la valeur de ce rapport est invariablement plus élevée que chez les érythros correspondants.

L'absence de parallélisme observée dans certains cas entre valeurs de $\Delta\nu$ d'une part, comparaison du rapport ε lié / ε libre d'autre part, autrement dit la divergence entre énergie de la liaison hydrogène et population des molécules liées, indique que ces deux paramètres sont indépendants et ne reflètent pas des phénomènes identiques.

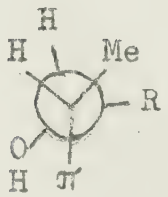
L'examen des projections schématiques figurant pour chaque diastéréoisomère les différents isomères conformationnels possibles, permet d'entrevoir les raisons de cet état de choses.

---

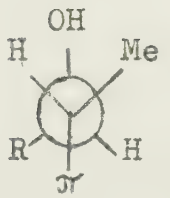
* Il s'agit ici des coefficients d'extinction apparents, auxquels aucune correction n'a été apportée. Cependant la comparaison des différentes valeurs d'ε, bien que chacune d'elles ne soit pas précise reflète des tendances parfaitement réelles.



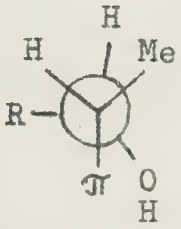
E_1



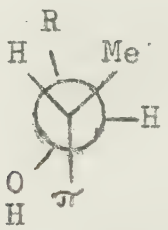
E_2



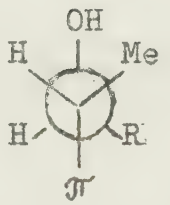
E_3



T_1



T_2



T_3

Les conformations E_1, E_2, T_1, T_2, sont celles qui permettent l'établissement de la liaison hydrogène.

Les conformations E_3 et T_3, pour lesquelles la liaison hydrogène est impossible, sont vraisemblablement celles des molécules non liées.

On peut raisonnablement supposer que les isomères liés E_1 et E_2 auront une énergie interne plus élevée et seront donc moins stables que les isomères liés correspondants T_1 et T_2, car ils sont le siège d'interactions stériques plus importantes du fait du rapprochement des groupes volumineux R et méthyle (qui se trouvent en position cis sur le cycle formé par la liaison hydrogène -voir p.44)

Par contre l'ordre inverse de stabilité est probable pour les isomères conformationnels non liés E_3 et T_3, dont le premier semble largement favorisé par rapport au second.

En effet, dans la conformation E_3, les deux groupes les plus petits (H) sont orientés à 180° l'un de l'autre et les quatre autres groupes sont répartis en deux paires semblables (groupes moyen et gros) disposées de part et d'autre du plan H-C-C-H.

La conformation T_3 est stériquement mal équilibrée car les quatre groupes encombrants (moyens et gros) s'y trouvent côte à côte.

En résumé, les conformations liées sont plus favorisées chez les thréos que chez les érythros, et les conformations non liées sont plus favorisées chez les érythros que chez les thréos.

Il apparaît donc que pour un couple de diastéréoisomères donné , le rapport des populations des molécules liées / molécules libres, reflété par le rapport des coefficients d'extinction, est plus grand pour le thréo que pour l'érythro.

Il en résulte que si l'on se trouve en présence de deux diastéréoisomères de configurations inconnues, la comparaison des spectres infra-rouges de chacun d'eux dans le domaine étudié permettra de déterminer de manière certaine leurs configurations.

Remarque: La diminution de population des individus liés, observée tant chez les érythros que chez les thréos quand R' = tertiobutyle, peut être attribuée au fait que l'énergie de répulsion entraînée par la présence de ce groupe devient supérieure à la stabilisation par liaison hydrogène et affaiblit la probabilité pour les molécules de l'une et l'autre sorte d'adopter une conformation favorable à une telle liaison.

CONCLUSION

Il ressort donc de cette étude que pour le type de composés étudiés, c'est la comparaison des valeurs du rapport ε lié / ε libre, et non celle des valeurs de $\Delta\nu$, qui constitue le véritable critère de configuration.

Bien que dans certains cas les valeurs relatives de ces deux grandeurs aillent de pair, cette concordance ne doit être considérée que comme occasionnelle, car l'enthalpie de la liaison hydrogène, exprimée par la valeur de $\Delta\nu$, ne reflète pas les tensions existant par ailleurs dans la molécule, ni les effets d'entropie en général.

Par contre, la comparaison du rapport ε lié/ ε libre indique l'aptitude relative de chacun des diastéréoisomères à former une liaison hydrogène intramoléculaire, donc renseigne directement sur leurs configurations.

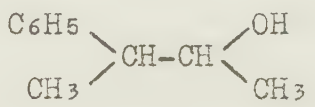
TROISIEME PARTIE

CHROMATOGRAPHIE GAZEUSE

Le problème de la séparation des diastéréoisomères et de l'analyse de leurs mélanges s'est posé à nous avec acuité, car de sa solution dépendait toute l'étude que nous nous proposions d'entreprendre.

Nous avons commencé ce travail par la recherche d'un moyen de séparation des méthyl-3 pentanols-2 (I-Me), en fondant de grands espoirs sur la chromatographie de gaz.

Le seul exemple de séparation de ce genre était, à cette époque, celle des phényl-3 butanols-2 sur Ucon (21).



Une colonne de chromatographie gazeuse capable d'assurer une séparation suffisamment efficace de deux constituants pour que leur analyse quantitative soit possible, doit satisfaire à trois impératifs :

1) nombre de plateaux théoriques le plus élevé possible
2) symétrie des pics
3) résolution totale des constituants.

Les deux premiers points conditionnent en partie le troisième, car il est évident que deux pics seront d'autant mieux séparés qu'ils sont plus étroits et plus symétriques, car ils ont alors d'autant moins de chances d'empiéter l'un sur l'autre.

Le premier point fait intervenir la technique de fabrication de la colonne et les conditions d'utilisation de l'appareil.

Le second fait intervenir des questions d'adsorption.

Le troisième enfin exige un choix judicieux du substrat.

Bien qu'il ne soit pas possible de prévoir avec certitude quel sera le substrat capable de séparer des composés déterminés, une règle générale, basée sur l'expérience, et qui peut servir de guide, est qu'un substrat sépare d'autant mieux les composés voulus qu'il leur ressemble davantage. Ainsi des composés polaires tels qu'alcools devraient, selon toute prévision, être séparés sur un substrat polaire.

Nous avons fabriqué un certain nombre de colonnes contenant divers substrats polaires supportés sur brique.

Seul de tous les liquides stationnaires essayés, le diglycérol a permis une assez bonne séparation des diastéréoisomères du méthyl-3 pentanol-2 (I-Me). Mais l'asymétrie prononcée dûe à la traîne des pics rendait impossible, à cause de leur chevauchement, l'estimation de leurs proportions par mesure des hauteurs ou des surfaces.

Contrairement à toute attente, le mélange à parties égales de Diglycérol et de polyéthylèneglycol a donné des pics asymétriques en sens inverse, c'est-à-dire à montée lente et à descente rapide.

Enfin le mélange 90/10 en poids de diglycérol et de polyéthylèneglycol a donné des pics parfaitement symétriques.

Ces essais, illustrés p. 68, montrent que les propriétés des liquides stationnaires ne sont pas additives.

La suppression ou la réduction de la traîne des pics, obstacle à l'analyse quantitative et à la résolution quand il s'agit de pics très voisins, a préoccupé beaucoup d'expérimentateurs de la chromatographie gazeuse.

Plusieurs revues ont déjà été consacrées au problème de la traîne des pics et aux façons d'y remédier (81, 82, 83).

Des pics traînants sont couramment observés dans le cas de composés polaires lorsque le liquide de partition est apolaire (82, 84, 85).

Il est admis dans ce cas que la traîne est une conséquence de l'adsorption du produit analysé sur le support solide (brique, célite) qui est lui-même polaire. Un moyen souvent utilisé pour atténuer ou éliminer la traîne est l'adjonction au substrat principal apolaire d'une faible quantité de substrat polaire. Il est probable que cet effet symétrisant est dû à la "neutralisation" des dipôles du support par ceux du substrat polaire.

Par contre les exemples de pics traînants donnés par des composés polaires sur des substrats polaires sont beaucoup plus rares.

Il serait tentant dans ce cas d'expliquer le phénomène par une adsorption du produit analysé sur le liquide stationnaire ; mais l'inversion d'asymétrie observée quand le polyéthylèneglycol est

ajouté au diglycérol en égales proportions ne saurait être expliquée d'une manière aussi simple.

Types de colonnes utilisées

1°) Diglycérol-polyéthylèneglycol

La plupart des résultats stéréochimiques exposés dans ce travail proviennent d'analyses effectuées sur une colonne dont le liquide stationnaire est constitué par un mélange 90/10 de diglycérol et de polyéthylèneglycol, et dont les caractéristiques seront données dans la partie expérimentale.

Ainsi ont pu être séparés :

a) Tous les diastéréoisomères éthyléniques, sauf ceux des alcools

dont le nombre d'atomes de carbone est trop élevé pour permettre leur analyse avec un temps de rétention raisonnable aux températures relativement basses ($< 150°$) que peut supporter le diglycérol.

b) Les diastéréoisomères saturés suivants : I-Me, III-Me, III-Et, V-Me. Pour les autres alcools saturés, on n'obtient sur cette colonne qu'une amorce de séparation.

2°) Substrats polyesters

Par la suite, nous avons constaté que les diastéréoisomères éthyléniques séparés sur diglycérol l'étaient également sur des substrats polyesters tels que le polybutanediolsuccinate ("Craig Polyester") ou le "Reoplex".

Mais ces substrats ne séparent qu'imparfaitement ou pas du tout les diastéréoisomères saturés, et pas du tout les alcools éthyléniques porteurs d'un radical phényle et dont les formules sont données plus haut.

Tous les échantillons de diastéréoisomères purs utilisés pour les spectres infra-rouges, les dérivés cristallisés, les hydrogénations, etc., proviennent de fractions recueillies après passage sur l'une de ces colonnes, et dont la pureté a été vérifiée par injections de contrôle sur l'autre.

3°) Colonnes capillaires

Les couples de diastéréoisomères suivants : I-Et, I-iPr et III-iPr, non séparés sur diglycérol, ont pu être séparés et analysés sur une colonne capillaire au polypropylèneglycol.

DISCUSSION

Séparation des Alcools Diastéréoisomères

Le Diglycérol avait été préconisé par KEULEMANS, KWANTES et ZAAL (86) pour la séparation des composés oxygénés.

Ces auteurs avaient souligné non seulement son efficacité, mais encore le fait que les ordres de rétention observés sur ce substrat étaient sans rapport avec ceux des points d'ébullition.

De même que certains substrats utilisés en chromatographie gazeuse doivent leur pouvoir séparateur à leur faculté de former des combinaisons sélectives avec certains produits - ainsi le nitrate d'argent qui retarde sélectivement les oléfines par formation de complexes - de même il est très probable que les substrats polaires doivent en partie leurs qualités sélectives vis-à-vis des substances polaires à leur faculté de former avec celles-ci des liaisons hydrogène (+).

Il est donc vraisemblable que le diglycérol doive ses exceptionnelles qualités de séparation et de rétention à sa grande richesse en groupes OH, ce qui lui confère une affinité particulière à la liaison hydrogène avec les O des composés oxygénés.

On peut imaginer que les séparations observées sont le résultat d'un triage par le liquide stationnaire des produits à analyser, en fonction de leur aptitude à former des liaisons hydrogène avec ses propres groupes polaires, les composés qui forment le plus de liaison hydrogène avec le substrat étant les plus retenus.

La différence de rétention observée entre deux composés (en l'occurence entre deux diastéréoisomères d'une même paire), serait une mesure grossière mais indicative de leur différence d'aptitude à former des liaisons hydrogène avec le substrat.

(+) Cette idée est loin d'être neuve puisque JAMES, dès 1952, avait déjà songé à utiliser les atomes d'oxygène de l'oxyde de polyéthylène pour retarder les amines capables de former des liaisons hydrogène avec eux (87)

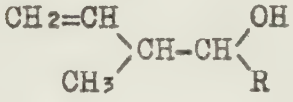
A) Diastéréoisomères éthyléniques

La séparation aisée des diastéréoisomères éthyléniques, y compris sur des substrats polaires autres que le diglycérol, est attribuable au fait qu'il existe entre eux une grande différence d'aptitude à la liaison hydrogène avec le substrat.

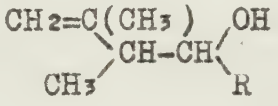
Les thréos, ayant relativement plus de liaison hydrogène intramoléculaire, sont moins disponibles pour former des liaisons hydrogène avec le substrat et sont de ce fait moins retenus.

Pour les érythros, c'est la situation inverse et ces isomères sont plus retenus.

Le parallèle suggéré plus haut entre degré de séparation et différence d'aptitude à la liaison hydrogène avec le substrat trouve appui dans l'examen des variations en fonction de R des rapports de temps de rétention erythro/thréo pour les séries II et IV.



(II)



(IV)

L'allure générale de ces variations est la même que celle que l'on observe pour la différence des rapports de population des molécules qui manifestent la liaison hydrogène intramoléculaire (voir 2ème partie).

Rapports des temps de rétention érythro/thréo (+)

R	Série II	Série IV
Me	1.14	1.29
Et	1.14	1.35
iPr	1.21	1.50
tBu	1.16	1.44

Ces chiffres concernent les rapports de temps de rétention sur diglycérol-polyéthylèneglycol.

(+) Nous n'indiquerons pas les temps de rétention absolus, qui sont de l'ordre de 20 à 26 minutes pour les thréos et 25 à 35 minutes pour les érythros (dans les conditions décrites p.64).
En effet, de très faibles variations de température ou de pression d'azote peuvent les modifier de façon appréciable.
Bien qu'ayant toujours opéré dans des conditions aussi identiques que possible, nous n'avons pu obtenir pour les temps de rétention de valeurs reproductibles.

Les courbes ci-dessous, exprimant les variations avec R :

a) du rapport des temps de rétention érythro/thréo (c'est-à-dire du rapport des aptitudes à la liaison hydrogène intermoléculaire)

b) du rapport des valeurs relatives des coefficients d'extinction thréo/érythro (c'est-à-dire du rapport des aptitudes à la liaison hydrogène intramoléculaire) (voir p.46),

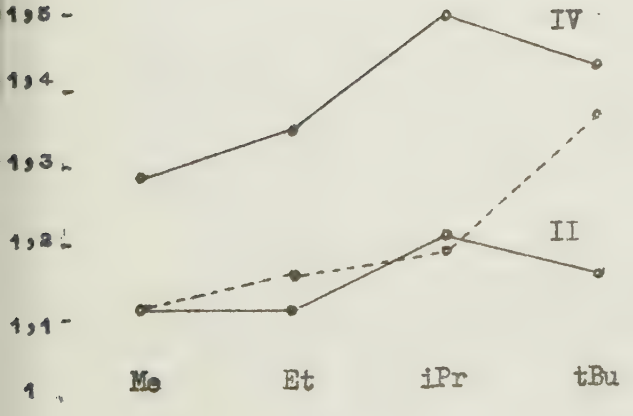
révèlent un parallélisme trop fidèle pour être fortuit.

Un tel parallélisme ne semble pas exister pour les alcools $\begin{matrix} Ph \\ Me \end{matrix}\!\!>\!CH\text{-}CHOH\text{-}R$ (courbes en pointillés), qui ont été analysés sur Polyester.

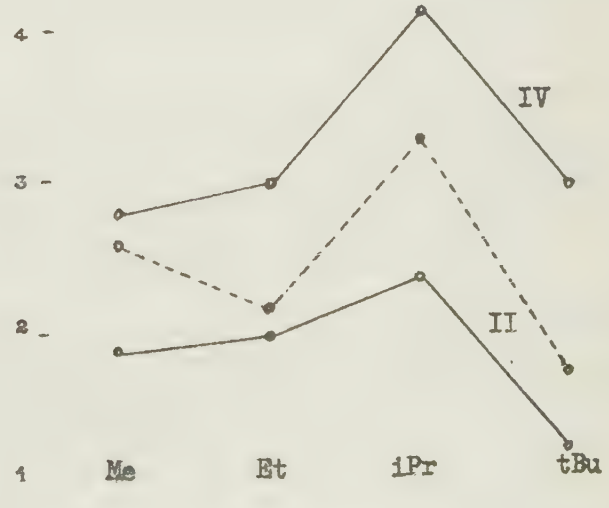
Ceci peut être dû au fait que le degré de séparation est influencé par divers facteurs (86) dont l'importance relative peut varier considérablement d'un substrat à un autre.

La concordance entre les données des spectres infra-rouges et le degré de séparation sur diglycérol suggère que pour celui-ci le facteur "liaison hydrogène" joue un rôle capital.

Mais il est possible également, étant donné le faible $\Delta\nu$ des bandes OH de l'alcool Ph(Me)CH-CHOH-tBu érythro (voir pp. 45 et 46), donc la précision très faible avec laquelle a pu être mesurée la bande OH lié de ce composé, que son rapport ε lié/ ε libre soit en réalité beaucoup plus petit que celui qui a été apprécié. Dans ce cas l'importance relative de ce rapport pour le thréo se trouverait fortement accrue, et le point correspondant sur la courbe devrait être largement rehaussé.



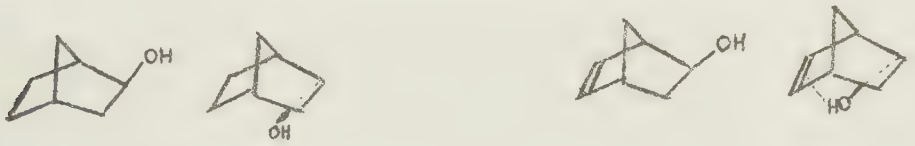
Temps de rétention érythro / Temps de rétention thréo



(ε lié/ ε libre) thréo / (ε lié/ ε libre) érythro

Plusieurs exemples de la littérature confirment la relation existant entre liaison hydrogène intramoléculaire et abaissement du temps de rétention.

DEPUY et STORY (88) ont rapporté que l'endo- et l'exo-norbornéols ont à peu près mêmes temps de rétention. L'introduction d'une double liaison dans l'exo ne change pas son temps de rétention, mais dans l'endo elle le diminue de façon importante à cause de la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire, qui est impossible dans l'exo:



STORY (89) a constaté le même phénomène pour des alcools terpéniques analogues aux précédents.

Or, dans ces molécules où l'hydroxyle et la double liaison sont rigidement maintenus proches ou éloignés l'un de l'autre, la liaison hydrogène intramoléculaire est un phénomène de tout ou rien. Rien n'autorisait à prévoir une relation de ce genre dans le cas de nos diastéréoisomères, où la liaison hydrogène existe aussi bien dans l'érythro que dans le thréo, et où, dans l'une comme dans l'autre configuration, elle est l'apanage de certaines conformations privilégiées.

Cependant des exemples comparables aux nôtres sont trouvés chez SASSIVER et ENGLISH (90) qui, séparant sur Ucon des glycols de type R-CHOH-CHOH-CH_3, ont remarqué que les érythros avaient toujours des temps de rétention supérieurs à ceux des thréos correspondants.

Ces auteurs n'ont pas exposé les raisons d'un tel ordre d'émergence: ces raisons sont très probablement les mêmes pour leurs composés que pour les nôtres. En effet, les travaux de KUHN sur la liaison hydrogène intramoléculaire des α-diols (74) ont montré que celle-ci est plus favorisée dans les configurations dl ou thréo, qui lui offrent un meilleur environnement stérique.

Or dans les diols, tout au moins ceux qui ont été étudiés par KUHN, force et quantité de liaison hydrogène vont de pair: chez les thréos (dl) elle est à la fois plus forte et plus abondante que chez les érythros (mésos) correspondants.

Le cas de nos alcools est plus instructif encore, puisqu'il montre que la rétention est en rapport non avec l'énergie relative de la liaison hydrogène, mais avec la quantité des molécules hydrogène-liées : même chez les couples où les érythros ont des $\Delta\nu$ plus importants, ces isomères sont plus retenus que les thréos.

On peut remarquer par ailleurs, ce qui rejoint les constatations de Keulemans, Kwantes et Zaal (86), que l'on n'observe pas, sur diglycérol, l'augmentation de temps de rétention que l'on serait en droit d'attendre lorsqu'augmente le nombre d'atomes de carbone dans la molécule, ce qui doit certainement se répercuter sur le point d'ébullition.

Tous nos diastéréoisomères dont le nombre d'atomes de carbone varie de 6 à 10, ont des temps de rétention analogues ; ceux dont R = tBu ne sont pas plus retenus que ceux dont R = Me.

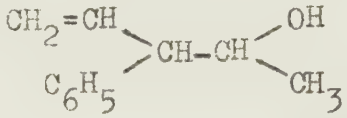
(Cette analogie de temps de rétention a certainement des limites ; il est évident qu'il n'est pas possible d'augmenter indéfiniment le nombre de C sans faire varier le temps de rétention).

Bien qu'aucun des points d'ébullition de nos diastéréoisomères n'ait été déterminé, on peut cependant prévoir qu'à l'intérieur d'une même paire, dans le cas des éthyléniques tout au moins, l'érythro doit bouillir un peu plus haut que le thréo. Les érythros forment en effet plus de liaison hydrogène intermoléculaire et doivent donc exister dans un état plus associé.

Echecs à la Séparation

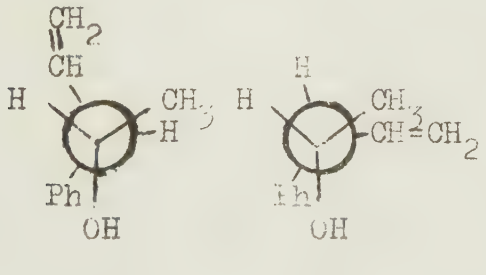
L'hypothèse selon laquelle le degré de résolution des diastéréoisomères est déterminé par leur différence d'aptitude à former des liaisons hydrogène intermoléculaires avec le substrat, peut éventuellement rendre compte de certains échecs à la séparation: quand cette aptitude est très voisine ou égale, les diastéréoisomères sont mal, ou ne sont pas, séparés.

a) Dans le cas par exemple des alcools formés par réaction du bromure de cinnamylmagnésium sur l'acétaldéhyde:



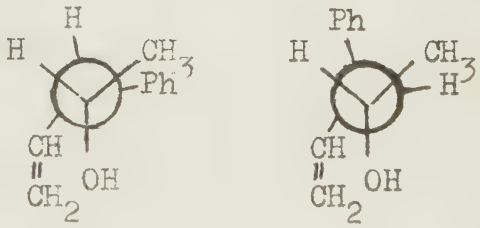
deux sortes de liaisons hydrogène intramoléculaires peuvent s'établir: l'une entre OH et phényle, l'autre entre OH et vinyle.

La première doit être plus favorisée dans l'isomère A, la seconde doit l'être davantage dans l'isomère B, si bien que l'un et l'autre diastéréoisomère pourraient avoir autant de liaison hydrogène intramoléculaire, d'où une disponibilité égale pour se combiner aux groupes polaires du substrat.



(A) (B)

Liaison hydrogène OH•••Phényle

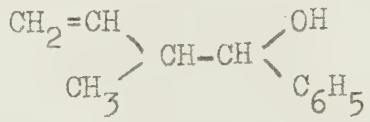


(A) (B)

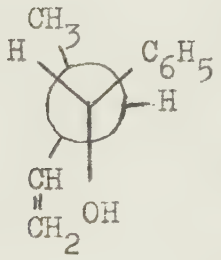
Liaison hydrogène OH•••Vinyle

L'obtention effective de deux diastéréoisomères dans le produit de cette réaction est suggérée par la présence d'un point d'inflexion sur la branche ascendante du pic.

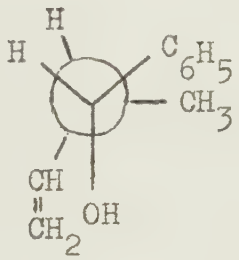
b) Toutefois une telle hypothèse ne peut expliquer la non-séparation des alcools



dont la liaison hydrogène intramoléculaire est certainement plus favorisée dans le thréo, comme le montrent les schémas ci-dessous:

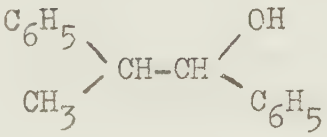


Thréo



Erythro

Bien plus, ces composés présentent une analogie de structure avec les alcools



dont MATEOS et CRAM (49) ont montré que le diastéréoisomère correspondant à l'érythro ci-dessus forme plus de liaison hydrogène intermoléculaire.

Mais peut-être l'obtention d'un pic unique dans ce cas signifie-t-elle qu'un seul diastéréoisomère a été formé dans la réaction du bromure de buténylmagnésium avec le benzaldéhyde.

B) Diastéréoisomères saturés.

La difficulté de séparation des diastéréoisomères saturés provient sans doute de ce que leurs aptitudes à la liaison hydrogène avec le substrat sont extrêmement voisines, ce que confirmerait leur faible différence de rétention.

Cette différence d'aptitude doit être faible pour les alcools I-Me dont nous avons exposé les problèmes d'analyse, un peu plus marquée pour les alcools III-Me et -Et, comme le suggère leur meilleure résolution sur diglycérol ainsi que la séparation des premiers (III-Me) par SASSIVER et ENGLISH (90) (qui n'indiquent malheureusement pas quel est le degré de séparation obtenue) sur Ucon, substrat qui ne permet qu'une amorce de séparation pour les alcools I-Me.

On peut se demander à quoi doit être attribuée la supériorité du diglycérol sur les autres substrats polaires pour la séparation des diastéréoisomères saturés.

La comparaison des constitutions des substrats polaires de divers types incite à poser la question suivante:

Type de substrat		atomes ou groupes d'atomes capables de former une liaison H avec OH :
Polyéthylèneglycol:	$-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$	-O-
Polyester:	$-R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R-R-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R-R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R-$	-O- , C=O
Diglycérol:	$OHCH_2-CHOH-CH_2-O-CH_2-CHOH-CH_2OH$	-O- , OH

Les qualités du diglycérol sont-elles en rapport avec sa richesse en groupes OH et avec le fait que les liaisons hydrogène de type OH...OH sont plus fortes que les liaisons hydrogène de type OH...O ou OH...C=O?

S'il est établi que les liaisons OH...C=O sont plus fortes que les liaisons OH...O (72), nous n'avons par contre pu trouver dans la littérature aucune donnée précise concernant la force relative des liaisons OH...OH et OH...CO pour des composés de même type.

La complexité des phénomènes de séparation par chromatographie gazeuse ne peut permettre de discuter cette question que d'un point de vue purement spéculatif. - Aussi nous paraît-il raisonnable de conclure, comme REULEMANS (86) que "si les considérations théoriques peuvent aider à restreindre la liste des différents substrats possibles, le choix d'un substrat particulier est la plupart du temps une question d'expérience".

On peut se demander à quoi obéit, chez les diastéréoisomères saturés, la différence d'aptitude à la liaison hydrogène avec le substrat.

Il est possible que les facteurs stériques interviennent pour une grande part ; le fait que les thréos soient plus retenus suggère qu'ils sont plus aptes que les érythros à établir une liaison hydrogène avec le substrat.

Malheureusement, contrairement à ceux des éthyléniques, les spectres infra-rouges des diastéréoisomères saturés n'apportent aucun renseignement pouvant aider à l'explication de ce phénomène.

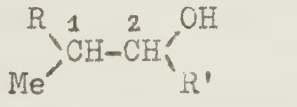
En effet, si les thréos saturés présentent une aptitude plus grande à la liaison hydrogène intermoléculaire, ils devraient exister sous forme plus associée que les érythros.

Peut-être est-ce effectivement le cas, mais l'ampleur de cet effet est certainement très faible, car celui-ci n'est pas décelable dans les spectres infra-rouges (voir 1ère partie, p Les bandes OH des érythros et des thréos saturés ne révèlent aucune différence.

Nous en sommes donc réduits à de pures hypothèses pour essayer de comprendre la séparation des diastéréoisomères saturés.

Peut-être faut-il chercher dans le degré d'encombrement de OH pour les conformations les plus stables de chaque diastéréoisomère l'explication du phénomène.

Pour les alcools du type suivant, auquel appartiennent les nôtres :



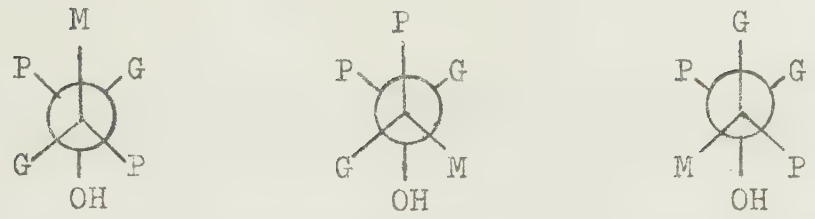
R = Et, iPr ou nPro

R'= Me, Et, iPr

On peut classer ainsi les groupes portés par chacun des carbones :

	gros	moyen	petit
carbone 1	R	Me	H
carbone 2	R'	OH	H

et considérer que les conformations suivantes sont les plus probables:



(A) (B) (C)

L'ordre de stabilité décroissante A > B > C est probable pour ces différentes conformations (41).

La conformation (A), qui est possible pour les thréos, est vraisemblablement la plus stable parce que la mieux équilibrée. Les interactions stériques y sont réduites au minimum, car les deux groupes les plus volumineux (G) sont orientés à l'opposé l'un de l'autre, et d'autre part les quatre groupes les plus gros (2M et 2G) sont répartis en deux paires disposées de part et d'autre du plan P-C-C-P.

Dans cette conformation, OH est entouré par les groupes G et P.

Les conformations (B) et (C) sont toutes deux possibles pour les érythros.

(B) est vraisemblablement plus stable que (C) (91) (+). Bien que dans cette dernière conformation les quatre gros substituants (2M et 2G) soient répartis en deux paires séparées par les deux petits (P), elle doit être défavorisée par le rapprochement des deux groupes volumineux G. Au contraire, dans (B), ces deux groupes volumineux sont orientés à l'opposé l'un de l'autre.

Dans la conformation (B), OH est entouré par les groupes G et M. Il est donc plus encombré que dans la conformation (A), et ce degré d'encombrement supérieur peut amoindrir son aptitude à la formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire avec le substrat.

Ces considérations peuvent expliquer l'ordre de rétention observé pour les diastéréoisomères saturés.

Cependant, l'absence de toute donnée spectroscopique pouvant permettre de donner un fondement à cette interprétation, nous incite à ne la proposer qu'avec la plus grande réserve.

(+) Toutefois, MATEOS et CRAM (49) admettent (C) plus stable que (B), contrairement aux considérations émises dans une publication antérieure de CRAM (91).

En conclusion, nous constaterons que l'ordre de rétention érythro puis thréo des diastéréoisomères saturés paraît être la règle générale, à laquelle aucune infraction n'a été observée jusqu'ici.

Non seulement cet ordre est le même sur polypropylèneglycol, mais encore il a été constaté aussi par d'autres auteurs qui ont analysé sur des substrats différents mais toujours polaires deux des couples d'alcools séparés par nous sur diglycérol:

III-Me, par SASSIVER et ENGLISH (90), sur Ucon;

V -Me, par SMITH (92) (+) sur polyéthylèneglycol.

(+) Une erreur typographique s'est glissée dans le texte de cette référence. Il faut lire non pas " 3-methyl hexan-3 ols ", mais " 3-methyl hexan-2 ols " (confirmé par l'auteur dans une correspondance personnelle avec H.FELKIN).

PARTIE EXPERIMENTALE

Techniques utilisées

L'appareil est un Aerograph type Master A-100 (Wilkens, USA) muni d'un système détecteur par catharomètre.

Les colonnes sont en cuivre, type Armco ou Lockheed, de diamètre respectif 4,8 et 4,35 mm, de longueur 1, 50 m ou 5 m, enroulées en spirale.

Le support solide est la brique (Johns Manville C-22 Firebrick), les tailles de grains utilisées: 300-250, 250-200 et 200-150 microns.

Le gaz porteur est l'azote R.

Le °/₀ d'imprégnation de la brique était de 15 °/₀ pour les colonnes d'essai.

Recherche d'un substrat

Nous avons eu à résoudre successivement les problèmes de la séparation et de la symétrisation des pics correspondant aux diastéréoisomères des méthyl-3 pentanols-2.

Notre premier but étant leur séparation, nous avons cherché par tâtonnement un liquide stationnaire convenable.

Après avoir essayé un certain nombre de substrats sur colonnes d'essai de 1,50 m, nous nous trouvions en présence du bilan suivant :

- ne permettent aucune séparation : phtalate de dinonyle, "tergitol", différents "Ucon", phosphate de trioctyle, acétate de sucrose, sébaçate de nonyle;
- une colonne au Ucon de 5 m a donné une séparation partielle (figure 1);
- donne une amorce de séparation : carbowax (polyéthylèneglycol 400) (figure 2) ;
- donne une séparation partielle : diglycérol (fig. 3) bien qu'une légère traîne accompagne la descente du 2ème pic.

Nous avons espéré améliorer la séparation obtenue sur ce dernier substrat en augmentant la longueur de la colonne et en la portant à 5 mètres.

Mais dans ces conditions la traîne augmentait en même temps que la séparation et rendait impossible, étant donné leur chevauchement, la mesure des pics (figure 4).

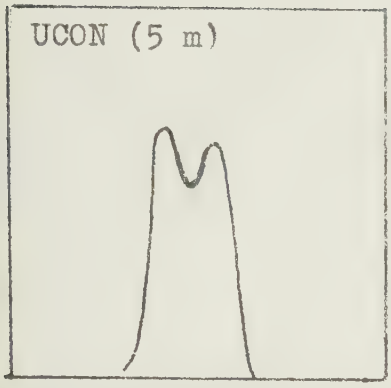


Figure 1

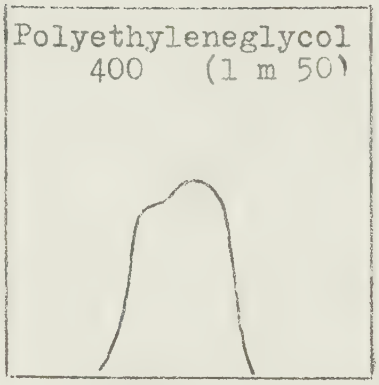


Figure 2

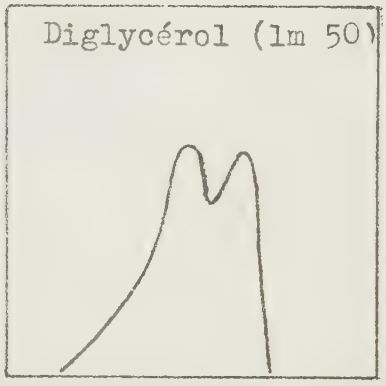


Figure 3

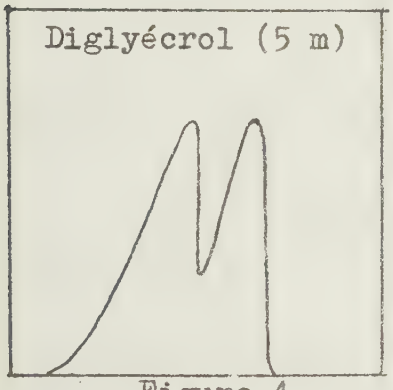


Figure 4

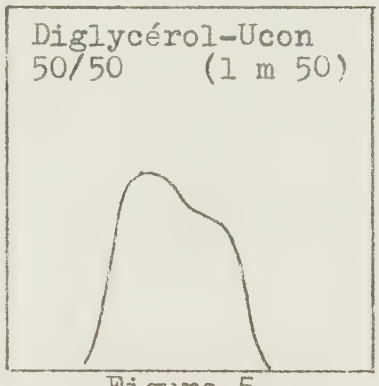


Figure 5

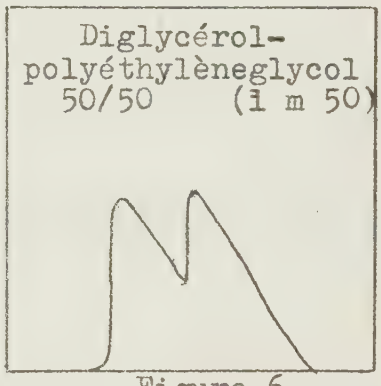


Figure 6

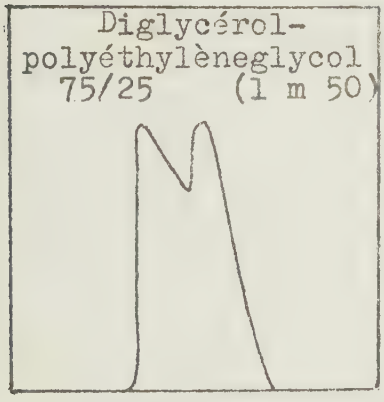


Figure 7

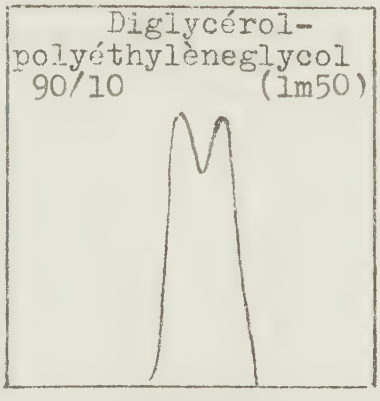


Figure 8

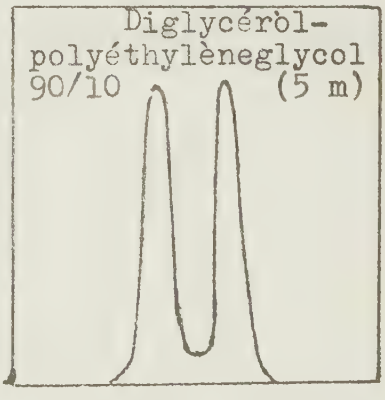


Figure 9

Séparation des méthyl-3 pentanols-2

Nous avons alors pensé qu'il était peut-être possible de combiner les qualités de séparation du diglycérol et les qualités de symétrie du Ucon ou du polyéthylèneglycol.

Quelques données de la littérature suggèrent en effet que les mélanges de substrats sont intéressants à plus d'un titre, puisqu'ils ont aussi été préconisés pour améliorer la séparation des composés qui se séparent mal sur un seul d'entre eux, ou pour modifier la séparation et les ordres de rétention des constituants d'un mélange (93, 94).

Les essais suivants ont été faits à nouveau sur colonne de 1 m,50 :

Le mélange à parties égales de diglycérol et de Ucon s'est révélé décevant (figure 5), tandis que le mélange en mêmes proportions de diglycérol et de polyéthylèneglycol 400 a été un peu plus heureux quoique surprenant puisqu'il a donné des pics dissymétriques en sens inverse (figure 6).

En réduisant à 25 °/₀ la proportion de polyéthylèneglycol (figure 7) l'asymétrie était notablement réduite. Avec 10 °/₀ (fig.8) les pics étaient notablement redressés.

Une résolution totale ainsi qu'une symétrie parfaite (figure 9) ont été obtenues avec une colonne dont voici les caractéristiques :

Longueur : 5 m
Diamètre : 4,35 mm
Support : brique tamisée 250-200 microns.
Substrat : 90 °/₀ diglycérol + 10 °/₀ polyéthylèneglycol 400 (en poids)
Imprégnation du support par le substrat : 25 °/₀.

Les conditions d'utilisation de cette colonne permettant de combiner la résolution totale des pics et un temps de rétention raisonnable (20 à 30 minutes) sont les suivantes :

Température : 105° ± 4°
Pression N_2 entrée : 850 g/cm²
Débit N_2 sortie : 26 cm³/min.

Les analyses sur colonne capillaire au polypropylèneglycol ont été effectuées dans un appareil "Fraktometer" Perkin-Elmer.

Les proportions des diastéréoisomères ont été appréciées d'après les rapports des aires des pics (hauteur x largeur à mi-hauteur).

Le grand nombre de couples d'alcools différents rendant difficile la réalisation d'un étalonnage dans chaque cas, nous nous sommes bornés à deux sondages pour évaluer la précision de ces mesures.

Pour les alcools I-Me, les rapports des aires des pics reflètent les rapports des poids avec un écart maximum de 0,8 °/₀ (valeurs absolues)

Pour les alcools II-Me par contre, nous avons constaté qu'une correction devait être apportée aux proportions des aires. Cette correction est de l'ordre de 5 °/₀ (valeurs absolues).

Ce dernier étalonnage n'ayant pas été effectué pour une gamme étendue de mélanges, nous avons préféré conserver les valeurs obtenues à partir du rapport des aires pour les autres couples de diastéréoisomères ; chacune de ces valeurs est certainement approximative, mais les tendances qui ressortent de leur comparaison reflètent sans aucun doute des tendances réelles.

Sur la base de l'exemple de l'étalonnage des alcools II-Me, nous considérons par la suite comme non sélectives toutes les réactions conduisant à des diastéréoisomères dont la proportion du plus abondant n'excède pas 55 °/₀.

Sur colonne capillaire, l'estimation des aires est rendue difficile par la traîne des pics. Les proportions d'alcools diasté - réoisomères I-Et, I-iPr, III-iPr, ont été déterminées d'après les hauteurs des pics.

QUATRIEME PARTIE

STEREOCHIMIE DES REACTIONS DE GRIGNARD

I. Préparation des produits de départ

Les halogénures utilisés pour la préparation des magnésiens et les aldéhydes utilisés pour les réactions de ces derniers, lorsqu'ils n'étaient pas commerciaux, ont été obtenus selon des méthodes décrites dans la littérature; ces synthèses seront exposées dans la partie expérimentale.

Les seuls composés dont la préparation ait présenté des difficultés sont les bromure et chlorure d'isoamyle secondaire (méthyl-3 halo-2 butanes).

Méthyl-3 halo-2 butanes $\quad (CH_3)_2 CH - CHX - CH_3$

On connaît la difficulté de préparation des halogénures aliphatiques secondaires, a fortiori lorsque l'un des radicaux est ramifié.

Les méthodes usuelles (action sur un alcool de PBr_3 ou PCl_5, HBr ou HCl, etc.) sont en effet inapplicables dans ce cas, puisqu'au lieu de s'effectuer par un mécanisme S_N2, elles ont lieu par S_N1, donc par l'intermédiaire d'un ion carbonium qui manifeste une tendance marquée à la migration. Aussi ces méthodes ne conduisent-elles la plupart du temps qu'à des mélanges où prédomine l'halogénure transposé.

Les méthodes décrites dans la littérature concernant la préparation des halogénures secondaires saturés sont rarement univoques et concernent plus rarement encore des halogénures ramifiés.

Ces difficultés expliquent le nombre très faible de chimistes ayant préparé le chlorure (95) ou le bromure (96,97,98) d'isoamyle secondaire. Encore ne les ont-ils obtenus dans la plupart des cas qu'au sein d'un mélange où prédominait l'halogénure tertiaire.

Notre intention première étant de préparer le bromure, pour faciliter la comparaison avec le magnésien allylique correspondant, nous avons choisi de nous adresser à une méthode qui nous apparaissait judicieuse: la pyrolyse du bromhydrate d'imino-éther.

Les alcools sont susceptibles de se condenser avec un nitrile et un acide fort pour donner des sels d'imino-éther:

$$ROH + R'CN \xrightarrow{HX} R - O - C(=NH,HX)R'$$

dont la pyrolyse, qui a lieu à des températures relativement peu élevées (100 à 200°) donne lieu à une décomposition et fournit un halogénure et une amide:

$$R - O - C(=NH,HX)R' \longrightarrow RX + R'CONH_2$$

L'emploi de cette réaction déjà ancienne (99) en tant que méthode préparative des halogénures primaires ramifiés (qu'il est difficile également d'obtenir par les moyens habituels) avait déjà été étudiée dans notre laboratoire (100). Elle a été montrée s'effectuer uniquement par mécanisme S_N2 et avait permis de préparer avec succès plusieurs d'entre eux.

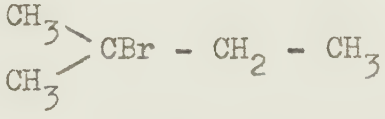
Par contre, en présence d'un radical très encombrant tel que néopentyle, la réaction s'effectue partiellement par S_N2 et partiellement par S_N1. Ainsi le chlorure de néopentyle avait-il été obtenu en proportion de 66 % en même temps que 33 % de chlorure d'amyle tertiaire (101).

Cette méthode n'avait encore jamais été appliquée au cas d'halogénures secondaires ramifiés. Elle était cependant intéressante, tant au point de vue théorique qu'au point de vue pratique.

Le bromhydrate d'acétimino-éther (XI) obtenu par condensation du méthylisopropylcarbinol (X), de l'acétonitrile et de HBr gaz:

(X) (XI)

a fourni par pyrolyse un bromure dont le spectre infra-rouge était presqu'identique à celui du bromure d'amyle tertiaire



(ce dernier avait été synthétisé parallèlement à des fins de référence par action de HBr sur l'alcool amylique tertiaire).

Après l'échec de cette préparation, divers essais ayant en vue de favoriser le mécanisme S_N2 dans cette réaction ont été infructueux également. Le bromure obtenu était toujours essentiellement tertiaire.

D'autre méthodes, plus classiques, ont été essayées sans plus de succès.

Par la suite, le chlorure d'isoamyle secondaire a été obtenu par pyrolyse du chlorhydrate, dans un état de pureté satisfaisant (80% d'après les spectres infra-rouges) quoiqu'avec un rendement médiocre, par H. FELKIN.

C'est à partir de ce chlorure qu'a été préparé le réactif de Grignard qui a donné naissance aux alcools de la série III

Le chloro-2 pentane $C_3H_7-CHCl-CH_3$, dont le réactif de Grignard a permis d'obtenir les alcools V-Me, a été préparé de la même manière par H. FELKIN et M. CHEREST, ainsi que le chloro-3 pentane qui a été utilisé dans une expérience de contrôle.

Remarque.

La difficulté d'obtention de bromures secondaires dans ce type de réaction est vraisemblablement dûe au fait que le bromure secondaire initialement formé s'isomérise dans les conditions du milieu réactionnel.

En effet, la pyrolyse des halohydrates d'imino-éthers est toujours accompagnée d'une proportion appréciable de réaction

compétitive d'élimination, avec formation d'oléfines et de HBr; le bromure secondaire initialement formé se trouvant ainsi en milieu fortement acide, les ions H^+ arracheraient facilement le brome du carbone secondaire, laissant un ion carbonium qui migrerait aussitôt sur le carbone tertiaire voisin.

L'isomérisation plus facile des bromures que des chlorures est attribuable à la différence de polarisabilité des liaisons C-Cl et C-Br; celle-ci est beaucoup plus polarisable que la première.

WALLING, KHARASCH et MAYO (98) avaient déjà signalé la facilité extraordinaire avec laquelle s'isomérise le bromure d'isoamyle secondaire en présence de la moindre trace d'acidité.

Préparation des réactifs de Grignard allyliques

Les réactifs de Grignard allyliques ont été préparés selon la technique particulière souvent décrite (33a, 31, 102, 103), dont les caractéristiques principales sont les suivantes:

Appareillage permettant d'effectuer toutes les opérations en atmosphère d'azote, grand excès de magnésium sous forme très divisée, addition lente de l'halogénure en solution très diluée à basse température et avec une agitation vigoureuse.

Les détails opératoires, ainsi que ceux concernant la préparation des réactifs de Grignard saturés, sont exposés dans la partie expérimentale.

II. STEREOCHIMIE DES REACTIONS DE GRIGNARD

Les résultats stéréochimiques des réactions de Grignard qui constituent le point central de notre travail sont exposés dans les pages suivantes.

Ces résultats sont exprimés sous la forme suivante:

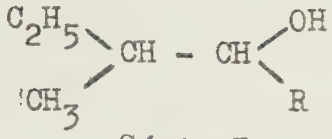
Le nom du diastéréoisomère prédominant formé dans chaque réaction est suivi d'un chiffre indiquant son pourcentage par rapport à la somme des deux diastéréoisomères.

Ainsi, "Thréo, x %" signifie $\% \frac{\text{Thréo}}{(\text{érythro} + \text{thréo})}$

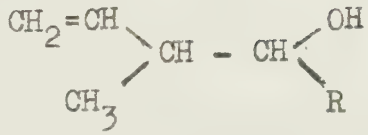
Nous rappelons que les chiffres indiqués dans chaque cas particulier sont approximatifs et ne doivent pas être considérés comme des valeurs exactes. Par contre, la comparaison des résultats pour un ensemble de réactions permet de dégager des tendances qui reflètent certainement la réalité.

Nous exposerons parallèlement les résultats stéréochimiques obtenus pour les réactions conduisant aux séries d'alcools saturés et insaturés de structure correspondante.

SERIES I et II



Série I



Série II

Les réactifs de Grignard du bromure de s-butyle et du bromure de crotyle conduisent respectivement, par réaction sur les aldéhydes appropriés, aux alcools diastéréoisomères des séries I et II.

Magnésien de	MeCHO	EtCHO	iPrCHO	tBuCHO
C_2H_5-CHBr-CH_3	I-Me Erythro 51 %	I-Et Thréo 52 %	I-iPr Thréo 53 %	+
CH_3-CH=CH-CH_2Br	II-Me Erythro, 46%[a] Thréo 51 %[b]	II-Et Thréo 51 %	II-iPr Thréo 57 %	II-tBu++ Thréo 78 %

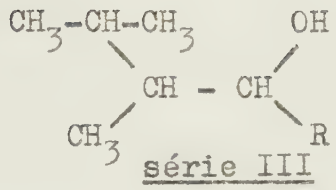
(a) d'après les aires des pics
(b) corrigé d'après l'étalonnage

Remarques

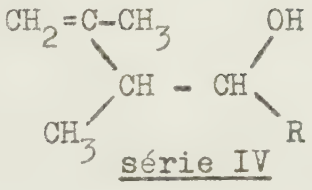
+ Dans cette réaction, la réduction de l'aldéhyde est largement prépondérante et l'alcool néopentylique constitue de loin le produit principal de la réaction.

++ Lors de l'analyse des produits de cette réaction, nous avons constaté la présence en quantité appréciable d'un composé non identifié, ayant un temps de rétention (environ une heure) beaucoup plus important que ceux des alcools II-tBu (20 à 25 minutes).
Ce produit a été recueilli et son spectre infra-rouge a révélé la présence d'une bande OH ainsi que de toutes les bandes correspondant à une double liaison terminale.

SERIES III et IV



série III



série IV

Les réactifs de Grignard du chloro-2 méthyl-3 butane et du bromo-1 méthyl-2 butène-2 conduisent respectivement, par réaction sur les aldéhydes appropriés, aux alcools diastéréoisomères des séries III et IV.

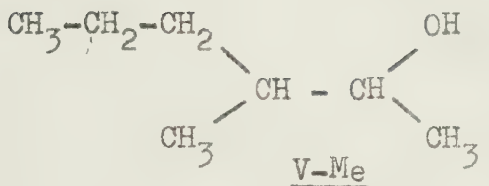
Magnésien de	MeCHO	EtCHO	iPrCHO	tBuCHO
CH_3 CH_3 >CH-CHCl-CH_3.	III-Me Erythro 53 %	III-Et Erythro 56 %	III-iPr + Pas de sélectivité	++
CH_3-CH=C(CH_2Br)(CH_3)	IV-Me Erythro 57 %	IV-Et Erythro 57 %	IV-iPr Erythro 57 %	IV-tBu Erythro 63 %

Remarques

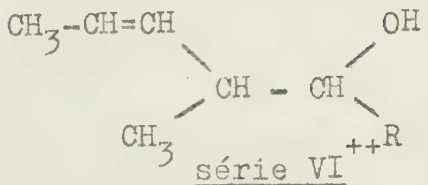
+ La réaction d'addition est accompagnée d'une proportion à peu près égale de réduction conduisant à l'isobutanol.

++ La réduction de l'aldéhyde est largement prépondérante et l'alcool néopentylique constitue de loin le produit principal de la réaction.

SERIES V et VI



V-Me



série VI

Les réactifs de Grignard du chloro-2 pentane et du bromo-2 pentène-3 conduisent respectivement, par réaction sur les aldéhydes appropriés, aux alcools diastéréoisomères des séries V et VI.

Magnésien de	MeCHO	EtCHO	iPrCHO	tBuCHO
$n\text{-}C_3H_7\text{-}CHCl\text{-}CH_3$ +	V-Me Thréo 55 %			
$CH_3\text{-}CH{=}CH\text{-}CHBr\text{-}CH_3$	VI-Me Thréo 58 % (surtout cis)	VI-Et Thréo 72% (surtout cis)	VI-iPr +++ (Thréo 90%)	VI-tBu (Thréo 100%)

Remarques

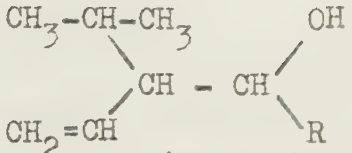
\+ La faible quantité d'halogénure dont nous disposions ne nous a permis d'effectuer qu'une seule réaction dans cette série.

++ Chacun des alcools de cette série peut exister sous quatre formes isomères (voir p.30). Pour les alcools VI-Me et VI-Et, le thréo est principalement sous forme cis; l'érythro est composé d'une proportion à peu près égale de cis et de trans.

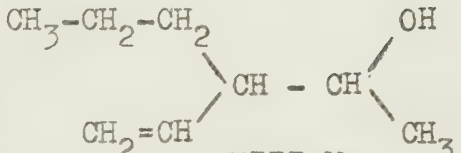
+++ Le produit de cette réaction a donné un pic largement prédominant avec un léger point d'inflexion sur la branche ascendante, suivi de deux pics très petits et très espacés représentant des quantités trop faibles de produits pour pouvoir être recueillis et analysés. Il n'est donc pas possible de dire si ces 2 petits pics représentent les érythros cis et trans, ou le premier le ou les érythros et le second un produit secondaire.

En ce qui concerne la configuration thréo attribuée au produit principal, voir p. 32. De même pour VI-tBu.

SERIES VII et VIII



série VII



VIII-Me

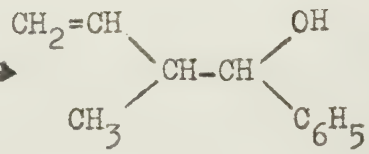
Les réactifs de Grignard du bromure de β-isopropylallyle et du bromure de β-propylallyle conduisent respectivement, par réaction sur les aldéhydes appropriés, aux alcools diastéréoisomères des séries VII et VIII.

Les réactions effectuées dans ces deux séries ne constituent que des sondages. Les configurations, ainsi que l'identité des produits obtenus sont seulement probables et n'ont fait l'objet d'aucune étude approfondie.

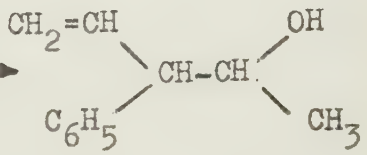
Magnésien de	MeCHO	iPrCHO	tBuCHO
CH_3 CH_3 >CH-CH=CH-CH_2Br	VII-Me Thréo, 75 %	VII-iPr Thréo, 95% ?	VII-tBu Thréo, 100%?
n-C_3H_7-CH=CH-CH_2Br	VIII-Me Thréo, 55 %		

Autres réactions

Nous avons effectué également les réactions suivantes, conduisant à des alcools qui n'ont pu être séparés par chromatographie de gaz:

Magnésien de $CH_3-CH=CH-CH_2Br$ + C_6H_5CHO → 

(bromure de crotyle)

Magnésien de $C_6H_5-CH=CH-CH_2Br$ + CH_3CHO → 

(bromure de cinnamyle)

Les problèmes d'analyse soulevés par ces alcools sont discutés p. 59.

III. Expériences de contrôle

Sur la base des données exposées dans les pages précédentes, nous avons effectué plusieurs contrôles destinés à vérifier si ces résultats stéréochimiques dans leurs grandes lignes (absence de sélectivité ou sélectivité importante, configuration du diastéréoisomère prédominant) reflétaient effectivement la proportion des produits formés dans les réactions, et n'étaient pas l'effet d'un hasard, d'une isomérisation, de la présence d'une impureté, ou d'un "artefact" dû à la perte sélective de l'un des diastéréoisomères au cours des manipulations.

A) Manipulations

1°) Dans tous les cas, les analyses ont été effectuées sur les produits bruts des réactions de Grignard après hydrolyse, épuisement, séchage de la solution éthérée et élimination de la majeure partie de l'éther, sans aucune distillation préalable.

En effet, au cours d'expériences préliminaires où nous avions tenté, par une distillation préalable grossière, en évitant tout fractionnement, d'obtenir un échantillon enrichi en alcools diastéréoisomères, nous avons constaté que dans ce dernier les proportions d'érythro et de thréo étaient légèrement modifiées par rapport au produit brut de la réaction. L'analyse des têtes de distillation a montré qu'elles entraînaient un peu plus de l'un des isomères; il est probable que les queues retiennent un peu plus de l'autre, et que ces pertes sélectives de part et d'autre ne sont pas équivalentes.

2°) Nous avons contrôlé qu'aucune perte sélective de l'un des diastéréoisomères n'intervenait au cours des opérations d'épuisement, de lavage, de séchage ou d'élimination du solvant.

En effet, les proportions d'un mélange de diastéréoisomères ne sont pas modifiées lorsque ce mélange est soumis à cette suite de manipulations dans des conditions analogues à celles qui sont utilisées pour isoler les produits des réactions.

3°) Enfin, les résultats stéréochimiques obtenus pour ces réactions sont parfaitement reproductibles.

Plusieurs de nos réactions ont été effectuées indépendamment à deux reprises dans des conditions expérimentales identiques. Ces réactions sont celles qui conduisent aux alcools I-Me, II-Me, VI-Me. Les résultats de deux réactions indépendantes sont identiques.

B) Absence d'isomérisation

Il est généralement admis que les réactions de Grignard sont irréversibles, et que les composés auxquels elles donnent naissance sont les produits cinétiques et non thermodynamiques.

On sait toutefois que les sels de métaux alcalins d'alcools tertiaires ramifiés sont susceptibles de subir un clivage qui constitue une sorte de réaction inverse de Grignard (104,105).

Un exemple de réaction inverse de Grignard a été observé dans le cas d'un organo-magnésien lui-même: ainsi MOSHER, FAIRBANKS et PRUCINO (106) ont obtenu de l'acétophénone et du triphénylméthane lors d'un essai de préparation d'un alcoolate à partir de la benzopinacolone et du bromure de méthylmagnésium.

Il s'agit certes là d'un cas exceptionnel, mais l'éventualité d'un équilibre même considérablement déplacé en faveur des produits de réaction normaux pourrait avoir des conséquences graves dans la mesure où elle se traduirait par une isomérisation même partielle des diastéréoisomères initialement formés.

La non-réversibilité de la réaction de Grignard a été contrôlée directement dans un travail semblable au nôtre, par STOCKER et al. (8) qui, ayant soumis un diastéréoisomère pur aux conditions expérimentales qui lui ont donné naissance, ont récupéré le produit inchangé, sans trace de l'autre diastéréoisomère.

Il nous a paru nécessaire d'effectuer un contrôle analogue pour les réactions des magnésiens allyliques, dont rien ne permet d'affirmer a priori qu'ils se comportent de ce point de vue comme les saturés.

Dans leur cas se surajoutait la possibilité d'un réarrangement de double liaison (peu probable mais cependant possible étant donné leur mode de réaction particulier) pouvant conduire à une redistribution des diastéréoisomères α-méthylallyliques par l'intermédiaire d'une structure crotylique.

Nous avons effectué une expérience analogue à celle de STOCKER: l'alcool II-iPr thréo, chauffé une heure à reflux en présence d'un excès de bromure d'éthylmagnésium et à l'air (conditions beaucoup plus drastiques que celles qui avaient été utilisées pour sa préparation) a été récupéré sans la moindre trace d'érythro après hydrolyse, épuisement et lavage conformément au processus habituel.

Le spectre infra-rouge du produit ayant subi ce traitement est superposable à celui du produit initial, ce qui indique de plus qu'il ne s'est formé aucun autre composé ayant fortuitement le même temps de rétention à la chromatographie de gaz.

C) Variations des conditions expérimentales

Toutes les réactions de Grignard dont nous avons exposé plus haut les résultats stéréochimiques ont été effectuées dans des conditions expérimentales identiques, la solution d'aldéhyde dans l'éther étant ajoutée dans un léger excès de magnésien à la température standard de 0° dans des conditions de concentration analogues.

Seuls les alcools de la série VI ont été préparés à 35° en raison de la faible solubilité du réactif de Grignard, et ceux de la série I en milieu plus concentré.

Afin de déterminer si les résultats stéréochimiques ainsi obtenus étaient imputables ou non à un hasard de conditions expérimentales, nous avons essayé, non pas systématiquement, mais dans quelques cas peu nombreux ayant servi en quelque sorte de sondages, de faire varier le milieu réactionnel.

Aucune des variations examinées n'a entraîné de changement notable de sélectivité.

Certains facteurs se sont révélés avoir une légère influence sur la sélectivité. Malgré la faible précision des mesures, et en raison de la reproductibilité des résultats obtenus en conditions identiques, il paraît certain que les variations de faible amplitude observées dans certains cas ne sont pas dûes à des erreurs expérimentales ni à l'imprécision des mesures.

Dans les expériences que nous allons décrire, nous avons pris soin de ne faire varier qu'un seul facteur à la fois.

1°) Température.

Un effet de température important avait été observé pour une réaction directement comparable aux nôtres (21).

Nous n'avons rien constaté de tel.

L'influence des variations de température est extrêmement faible dans le cas des réactions non sélectives conduisant aux alcools I-Me et II-Me.

Elle est un peu plus marquée et conduit à un changement de sélectivité d'environ 4% pour un écart de 35° dans le cas de la réaction conduisant aux alcools II-tBu.

	- 70°	0°	+35°
I-Me (érythro %)	51	51	51
II-Me (thréo %)	52	51	51
II-tBu (thréo %)		77	73

2°) Solvant.

Puique le solvant participe à la constitution du réactif de Grignard et qu'il doit donc intervenir dans son environnement stérique, il était possible que le changement de solvant ait des répercussions sur la sélectivité.

Les solvants choisis pour ces expériences sont le tetrahydrofuranne (qu'on peut imaginer moins "encombrant" que l'éther éthylique) et l'éther isopropylique (qu'on peut imaginer plus "encombrant").

La réaction conduisant aux alcools II-iPr s'est révélée légèrement moins sélective dans le tétrahydrofuranne.

La réaction conduisant aux alcools I-Me a donné des résultats à peu près identiques dans le tétrahydrofuranne et dans l'éther isopropylique, différents des résultats obtenus dans l'éther éthylique.

	Ether (0°)	THF (0°)	iPr_2O (0°)
I-Me	Erythro, 51 %	Thréo, 53%	Thréo, 53%
II-iPr	Thréo, 57%	Thréo, 52%	

Donc, bien que ces variations soient de faible ampleur, et si l'on considère comme non sélective la réaction conduisant aux alcools I-Me dans l'éther, tout se passe comme si l'emploi du tétrahydrofuranne au lieu de l'éther entraînait une augmentation de sélectivité dans le cas des alcools I-Me, et une diminution de sélectivité dans le cas des alcools II-iPr.

Mais ces variations en sens contraire sont beaucoup trop faibles pour qu'il soit raisonnable d'essayer de les expliquer ou de chercher à attribuer une signification au rôle stérique joué par le solvant sur la base de nos seules expériences.

3°) Ordre d'addition.

L'addition inverse du magnésien dans la solution d'aldéhyde (réaction conduisant aux alcools II-iPr) n'a entraîné aucune variation de sélectivité.

4°) Présence d'halogénure de magnésium.

Nous n'avons effectué aucune expérience faisant varier volontairement l'halogène du réactif de Grignard.

Sauf les magnésiens du méthyl-3 chloro-2 butane (conduisant à la série III) et du chloro-2 pentane (conduisant aux alcools V-Me) pour lesquels l'emploi de chlorures a été dicté en raison des difficultés rencontrées lors des essais de synthèse des bromures correspondants, tous les autres réactifs de Grignard proviennent de bromures.

Toutefois il n'était pas sans intérêt de se demander dans quelle mesure la présence d'halogène ou d'halogénure de magnésium pouvait avoir une influence sur la sélectivité, et de voir si lorsqu'on utilise, au lieu du réactif de Grignard, le magnésien symétrique correspondant, la stéréochimie de la réaction se trouve ou non modifiée.

L'influence respective d'un réactif de Grignard et du dialkylmagnésium correspondant avait déjà été examinée dans le cas de la réduction asymétrique d'une cétone (15); les auteurs avaient constaté que l'un et l'autre conduisaient à des alcools ayant la même activité optique.

Quant à nous, l'utilisation du dibuténylmagnésium pour la réaction avec l'isobutyraldéhyde (alcools II-iPr) n'a entraîné aucune modification de sélectivité. De plus la variation de température (0° et 35°) est sans effet.

5°) Excès de métal.

Il a été suggéré (107) que la stéréosélectivité de certaines réactions effectuées en présence d'un excès de métal - comme c'est le cas pour les nôtres - pourrait être dûe à une action catalytique de ce dernier.

Les résultats stéréochimiques identiques obtenus pour une même réaction (alcools II-Me et VI-Me) soit en présence d'un grand excès de magnésium métallique, soit en utilisant la solution, homogène et exempte de toute particule métallique, de réactif de Grignard, montrent que dans notre cas tout au moins, cette hypothèse doit être rejetée.

D) Contrôle de pureté des alcools éthyléniques

Absence totale de produits possédant la structure crotylique.

L'obtention généralement exclusive, lors des réactions entre organo-magnésiens allyliques et composés carbonylés, de produits d'addition possédant la structure α-méthylallylique, constitue sans doute l'un des phénomènes les plus étonnants de ces réactions.

Dans le cas particulier de la réaction entre le bromure de buténylmagnésium et l'acétaldéhyde, OU KIUN-HOUO (26b) n'avait trouvé aucune trace de produit distillant à 138°, point d'ébullition de l'alcool CH_3-CH=CH-CH_2-CHOH-CH_3 (lequel avait été synthétisé d'une autre manière par PREVOST).

ROBERTS et YOUNG (27), attribuant aux médiocres rendements obtenus par OU KIUN-HOUO le fait que la présence en faible quantité d'un tel produit avait pu lui échapper, ont refait cette réaction avec cette fois un excellent rendement.

La distillation soigneuse des produits obtenus avait fourni essentiellement l'alcool de structure α-méthylallylique (méthyl-3 pentène-4 ol-2, II-Me); ces auteurs avaient obtenu en outre 5% tout au plus d'un composé non identifié (+), bouillant un peu plus haut, dont ils ont suggéré qu'il pourrait éventuellement représenter l'hexène-4 ol-2 de structure crotylique.

(+) Nous n'avons décelé, dans les produits de cette réaction, aucun composé pouvant répondre à ce signalement. - Par contre, un produit ayant vraisemblablement un point d'ébullition élevé, si l'on en croit l'importance de son temps de rétention à la chromatographie de gaz, a été obtenu aux côtés des alcools diastéréoisomères, dans la réaction du bromure de buténylmagnésium avec l'aldéhyde tertiobutylique (voir note au bas de la page suivante).

Cependant, des produits de structure crotylique ont été obtenus lors de réactions avec des cétones très encombrées:

La réaction du bromure de buténylmagnésium avec la di-tertiobutylcétone conduit uniquement à un alcool de structure crotylique (30); celle du même magnésien avec la diisopropylcétone, à un mélange composé de 85% de produit d'addition α-méthylallylique et 15% de produit crotylique (28).

Or ces résultats, basés sur l'analyse de fractions de distillation, permettaient de se demander si des produits crotyliques n'étaient pas formés également dans toutes les réactions des magnésiens allyliques, mais en quantité trop faible pour pouvoir être isolés.

Il demeurait donc possible que moins de 5% de produits crotyliques puissent être formés dans de telles réactions.
Si c'était le cas, il semblait que ceux-ci dussent pouvoir être détectés par chromatographie de gaz, méthode qui permet de déceler moins de 1% d'impuretés.

Or nos propres analyses des produits de réaction bruts, n'ayant subi aucune distillation préalable, n'ont révélé dans la plupart des cas (+), mis à part les carbures de duplication qui, sur diglycérol, sont à peine plus retenus que l'éther, aucun pic appréciable autre que ceux des alcools diastéréoisomères de structure α-méthylallylique.

Bien que chacun de ces pics ait été dans tous les cas recueilli et vérifié non dédoublable par injection de contrôle sur colonne au polyester, on ne pouvait rejeter la possibilité que l'alcool de structure crotylique ait fortuitement le même temps de rétention sur ces deux types de colonnes que l'un des deux alcools secondaires diastéréoisomères.
Quelques pourcents d'une telle "impureté" auraient suffi à modifier, ou même, dans certains cas, à renverser la stéréosélectivité apparente de la réaction.

Bien que chacun de ces diastéréoisomères ait fourni par hydrogénation un produit donnant un pic unique à la chromatographie de gaz, une triple coïncidence malheureuse eût pu faire que l'alcool saturé linéaire provenant de l'hydrogénation de l'alcool de structure crotylique ait le même temps de rétention que l'un des deux alcools saturés ramifiés.

(+) Dans le seul cas où un autre produit a été décelé en quantité appréciable (voir note 2 page 76), le spectre infra-rouge de celui-ci exclut la structure crotylique.

Nous avons éliminé cette éventualité, peu probable mais dont les conséquences eussent été importantes pour nous, en démontrant de façon indirecte, dans deux cas paraissant justifier un tel contrôle, qu'aucune trace décelable d'alcool de structure crotylique n'interférait avec les alcools de structure α-méthyl-allyliques.

Les deux cas choisis étaient les suivants:

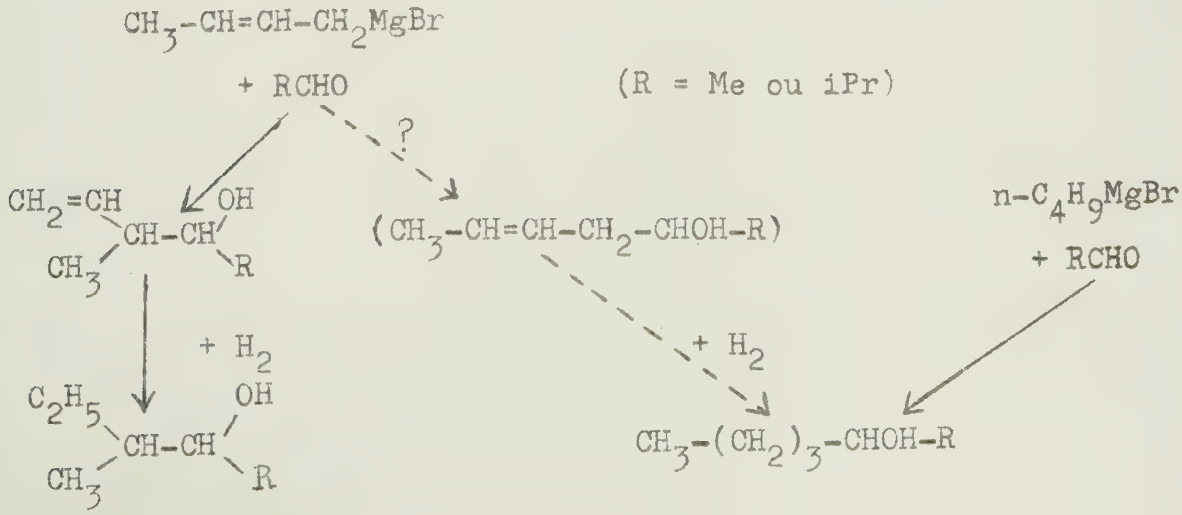
a) celui des alcools II-Me, à cause de l'écart observé, lors des expériences d'étalonnage, entre les proportions pondérales et les proportions des aires des pics,
b) celui des alcools II-iPr, en raison de la présence, dans le spectre infra-rouge de l'érythro, d'une bande faible à l'emplacement de l'adsorption d'une double liaison non terminale.

Disposant déjà d'échantillons hydrogénés de chacun de ces quatre diastéréoisomères, nous avons synthétisé, par réaction du bromure de n-butylmagnésium sur les aldéhydes appropriés, les alcools saturés linéaires qui auraient résulté de l'hydrogénation des alcools de structure crotylique correspondants.

Nous avons ainsi pu constater que les alcools saturés linéaires ont des temps de rétention différents de ceux des alcools saturés ramifiés correspondants.

Or, aucun pic n'émerge à l'emplacement des alcools linéaires correspondants sur les chromatogrammes des produits d'hydrogénation.

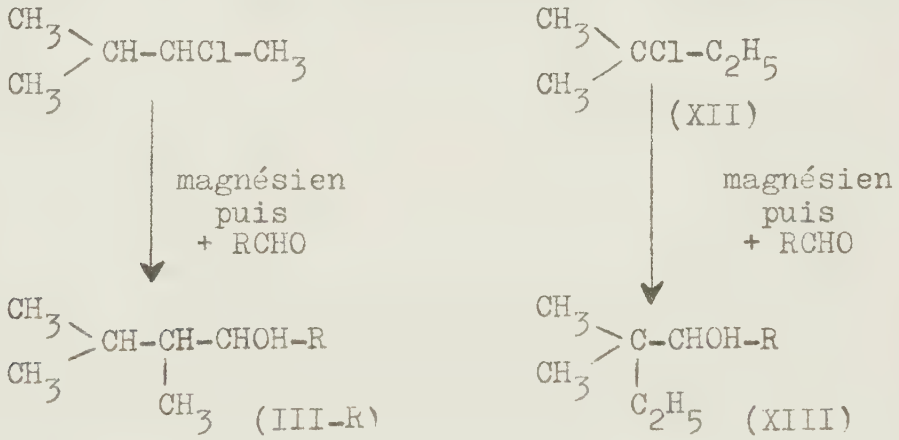
Ces résultats, en complet accord avec ceux de PREVOST et ses collaborateurs (23) qui n'ont pu déceler, dans le spectre infra-rouge de l'alcoolate magnésien obtenu par réaction du bromure de buténylmagnésium sur l'acétone, aucune bande même faible pouvant correspondre à une double liaison crotylique, confirment donc définitivement que si des produits crotyliques sont formés dans ces réactions, c'est tout au plus à l'état de traces.



D) Contrôle de pureté des alcools de la série III

Le chlorure d'isoamyle secondaire utilisé pour préparer le magnésien dont découlent les alcools de la série III était en fait un mélange dont la composition avait été estimée de 80 % de chlorure d'isoamyle secondaire et 20% de chlorure d'amyle tertiaire (XII), d'après les spectres infra-rouges, sur la base des intensités relatives de la bande C-Cl secondaire et C-Cl tertiaire.

Aussi pouvait-on craindre que, lors des analyses par chromatographie gazeuse, l'interférence avec les alcools (III-R) provenant du magnésien du chlorure d'isoamyle secondaire, des alcools (XIII) provenant du magnésien de (XII), ne constitue une cause d'erreur dans l'estimation des proportions des alcools III.

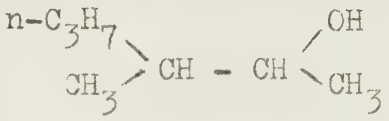


Ce risque n'était pas très grand, étant donné le faible rendement en magnésien généralement obtenu à partir des halogénures tertiaires, mais il convenait néanmoins de s'assurer que ce n'était pas le cas.

Non seulement les alcools (XIII) ont des temps de rétention différents de ceux des alcools (III) correspondants, mais encore aucune trace de ceux-ci n'est décelable aux côtés de ceux-là.

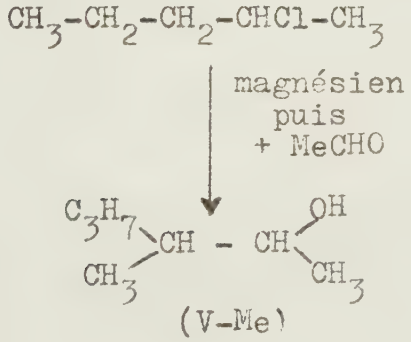
Nous remercions M. M. CHEREST d'avoir bien voulu préparer pour nous le réactif de Grignard du chlorure d'amyle tertiaire et d'avoir effectué sa réaction avec les différents aldéhydes.

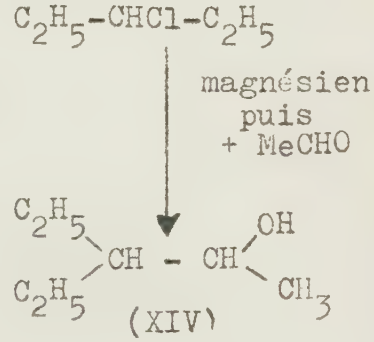
Contrôle de pureté des alcools V-Me



Le même problème se posait pour les alcools V-Me obtenus à partir du chloro-2 pentane qui pouvait éventuellement contenir un peu de chloro-3 pentane : en effet, les impuretés ne sont généralement décelables dans les spectres infra-rouges que lorsque leur proportion excède 3 %.

Bien que le contrôle précédent ait été négatif, il nous a paru nécessaire de le répéter dans ce cas, d'une part parce que cette fois-ci l'halogénure dont la présence était possible était secondaire, d'autre part parce que l'interférence, à la chromatographie gazeuse, dans l'alcool V-Me thréo, de 3 à 4% d'impureté dont la plus probable était l'alcool (XIV) pouvait suffire à renverser les proportions apparentes des diastéréoisomères V-Me.





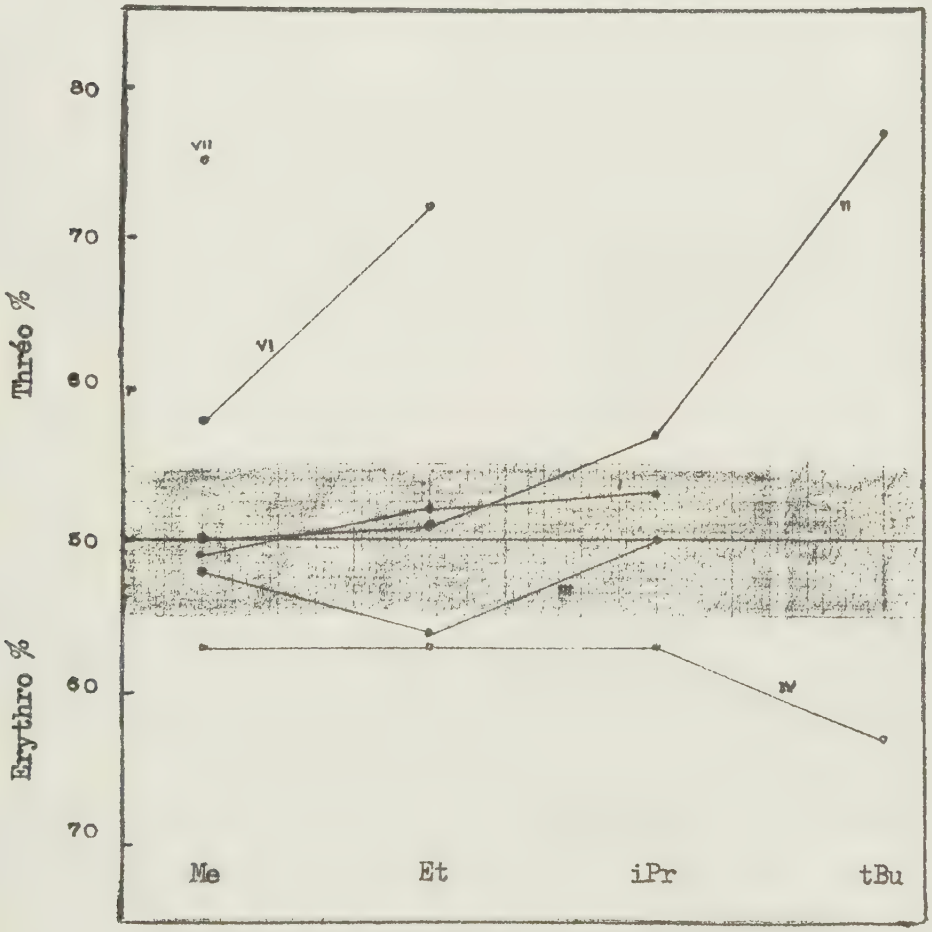
Le réactif de Grignard du chloro-3 pentane, condensé avec l'acétaldéhyde, a fourni l'alcool (XIV) qui, par une coïncidence malheureuse, a le même temps de rétention que l'alcool V-Me thréo.

Donc la présence dans le pic de ce dernier d'une trace (moins de 5 %) d'alcool (XIV), bien que peu probable, ne peut cependant être exclue.

Cette expérience de contrôle est dûe également à l'obligeance de M. M. CHEREST.

DISCUSSION (+)

Nos résultats stéréochimiques sont résumés dans le graphique ci-dessous, sous la forme d'un ensemble de courbes dont chacune correspond à une série.



(+) Bien entendu, notre discussion sera basée uniquement sur les cas où les configurations des diastéréoisomères formés sont connues avec certitude ou forte présomption, c'est-à-dire principalement les séries I, II, III et IV.

Un examen rapide de ces résultats permet de dégager quelques régularités:

1) Prédominance du même diastéréoisomère à l'intérieur d'une même série;

2) Prédominance du même diastéréoisomère dans les séries saturées et allyliques correspondantes;

3) Dans les séries allyliques, augmentation de sélectivité avec l'augmentation de la taille du radical R de l'aldéhyde;

4) Dans les réactions des divers magnésiens avec un même aldéhyde, là où les comparaisons sont possibles, les sélectivités obtenues dans les séries allyliques sont souvent plus importantes que dans les séries saturées correspondantes.

L'on observe également quelques irrégularités:

1) L'érythro prédomine dans les séries III et IV, le thréo dans toutes les autres séries;

2) Dans les séries allyliques, les variations de sélectivité avec la taille du radical R de l'aldéhyde sont irrégulières.

* * *

Toutefois, la faible précision des mesures qui ont permis de déterminer les proportions de diastéréoisomères d'après les aires des pics sur les chromatogrammes légitime le fait d'admettre l'existence d'une "zone neutre" de non-sélectivité comprenant tous les points représentant des sélectivités inférieures à 55 % en faveur de l'un ou l'autre diastéréoisomère.

On peut constater que presque tous les points correspondant aux séries saturées sont situés à l'intérieur de cette "zone neutre".

Les seuls effets stériques importants sont observés dans les séries allyliques.

C'est donc à partir des résultats obtenus dans ces dernières séries que nous rechercherons une interprétation.

I. Interprétation selon l'état de transition cyclique.

Comme nous l'avons exposé dans l'introduction, nous pensions, en commençant ce travail, que l'étude stéréochimique des réactions de Grignard mettant en jeu des réactifs allyliques constituerait un moyen élégant de vérifier l'hypothèse du mécanisme cyclique, suggérée par YOUNG et admise par la plupart des auteurs actuellement.

Nous rappelons également que la validité de ce mécanisme aurait été confirmée par l'obtention d'une prédominance marquée du diastéréoisomère thréo dans tous les cas. (voir p. 8)

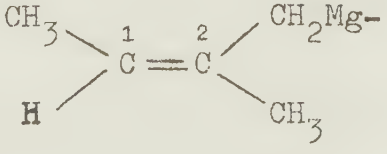
Le thréo est effectivement formé de préférence dans presque toutes les séries allyliques.

Cependant, l'obtention d'une prédominance d'érythro dans tous les alcools de la série IV paraît difficilement compatible avec ce point de vue.

Il faudrait admettre, pour expliquer les résultats stéréochimiques obtenus dans cette série par un tel mécanisme, que le cycle transitoire dont les substituants volumineux sont en cis serait favorisé par rapport à celui où ils sont en trans - et supposer de plus, pour expliquer l'augmentation de sélectivité observée pour les alcools IV-tBu, que les groupes R de l'aldéhyde et méthyle du magnésien ont d'autant plus tendance à s'orienter en cis l'un par rapport à l'autre que R est plus volumineux.

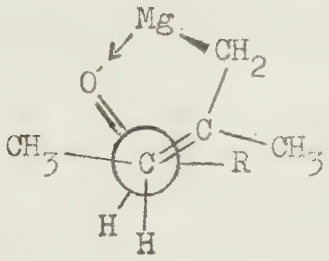
Ces deux assomptions sont difficilement concevables.

On pourrait admettre par contre, pour expliquer les résultats obtenus dans la série IV, que le magnésien du bromo-1 méthyl-2 butène-2 existe principalement sous la configuration suivante, où les deux groupes les plus volumineux de chacun des carbones vinyliques (CH_2Mg pouvant être considéré comme plus gros que CH_3 sur le carbone (2)) sont en cis:

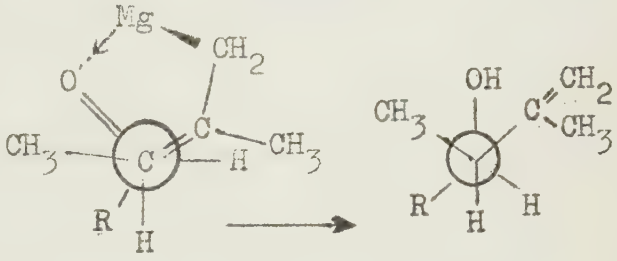


Dans ces conditions, on pourrait concevoir que l'état de transition cyclique "chaise" conduisant au thréo serait défavorisé par les interactions stériques qui s'exercent entre le radical R de l'aldéhyde et le méthyle du carbone (2), interactions dont l'importance augmente avec le volume de R.

Par contre, l'état de transition conduisant à l'érythro serait plus "commode" en raison de l'éloignement de ces groupes:



Etat de transition conduisant au thréo.



Etat de transition conduisant à l'érythro

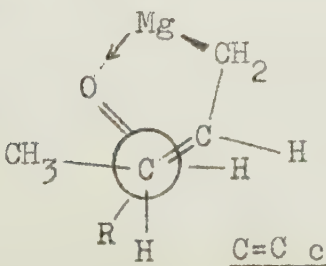
Cette interprétation permet donc de rendre compte d'une manière satisfaisante des résultats obtenus dans la série IV.

On pourrait lui objecter cependant le fait qu'elle repose sur deux postulats concernant la configuration privilégiée du magnésien et la conformation du cycle de transition.

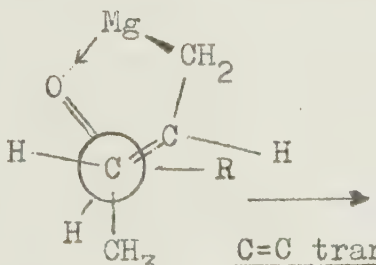
En effet, on ne voit pas quel argument pourrait justifier l'hypothèse d'une conformation principalement ou exclusivement "cis" pour le magnésien du bromo-1 méthyl-2 butène-2.

D'autre part, en ce qui concerne le cycle de transition, l'application des mêmes modèles aux réactions du magnésien du bromure de crotyle laisserait prévoir:

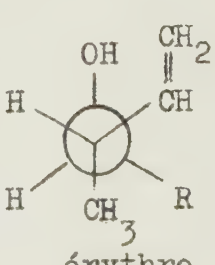
- soit une absence totale de sélectivité dans tous les cas, quel que soit R, si le magnésien est supposé cis (en effet, selon le schéma ci-dessous, R et H peuvent être intervertis sans qu'aucune gêne stérique soit créée);
- soit une prédominance d'érythro si le magnésien est supposé trans, ce qui est plus probable (du moins en admettant que sa configuration reflète celle de l'halogénure de départ);



C=C cis



C=C trans



érythro

Il apparaît donc que le schéma cyclique de YOUNG ne permet pas aisément d'interpréter l'ensemble de nos résultats de façon homogène.

Cette difficulté nous semble justifier la recherche d'une autre explication susceptible de rendre compte de nos résultats de manière plus satisfaisante.

L'hypothèse qui postule un équilibre mobile entre les deux formes du magnésien et la réaction de celui-ci sous la seule forme α-méthylallylique permettrait-elle mieux d'interpréter nos résultats?

Les données nouvelles apportées récemment par des études physiques montrent qu'un tel point de vue n'a rien d'invraisemblable.

Les propriétés spectrales des magnésiens allyliques sont celles qui correspondent à une structure "crotylique" (23,25).
Il ne fait pas de doute que cette forme représente effectivement l'état de la plupart des molécules dans le magnésien "au repos" (peut-être parce qu'elle est stabilisée par hyperconjugaison entre CH_3 et la double liaison).

Les spectres infra-rouges effectués par PREVOST et ses collaborateurs (23) sur le bromure de buténylmagnésium n'ont pas permis de déceler de bande d'absorption pouvant correspondre à une double liaison terminale, ce qui a conduit ces auteurs à conclure à la structure exclusivement crotylique de ce réactif de Grignard.
On pourrait toutefois penser que des traces d'une "impureté" dans le produit principal ne sont généralement pas détectables par cette méthode.

Il semble que tous les points de vue admis jusque là doivent être révisés à la suite des résultats d'une étude de résonance magnétique nucléaire du bromure d'allylmagnésium (108), dont le spectre ne peut être raisonnablement interprété que par l'existence d'un équilibre dynamique extrêmement rapide (rétabli plus de 1000 fois par seconde) entre les deux formes tautomères:

$$CH_2=CH-CH_2-MgBr \rightleftharpoons BrMg-CH_2-CH=CH_2$$

Le spectre de résonance magnétique nucléaire, effectué par la suite, du bromure de buténylmagnésium (24) a révélé, par rapport à ce qu'on pourrait en attendre si ce magnésien était sous forme entièrement crotylique, une anomalie (la résonance de $-CH_2-$ est à 50 cps (à 60 Mc) plus bas que la position correspondant à une structure exclusivement crotylique), anomalie qui n'est explicable, semble-t-il, que par l'existence d'un équilibre mobile analogue mais largement déplacé vers la forme crotylique:

$$CH_3-CH=CH-CH_2MgBr \rightleftharpoons CH_3-CHMgBr-CH=CH_2$$

Bien qu'on puisse discuter le chiffre du pourcentage de forme α-méthylallylique effectivement présente dans le magnésien "au repos" (24) , ces résultats démontrent qu'une faible proportion de cette forme existe à côté de la forme crotylique prédominante dans les réactifs de Grignard allyliques.

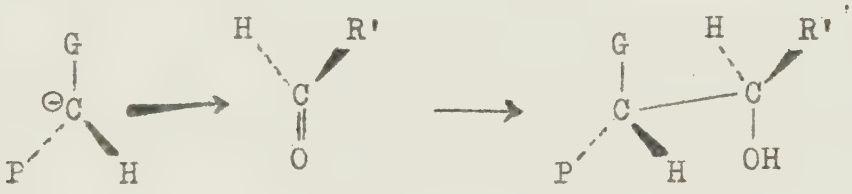
Ceci ne prouve évidemment pas que cette forme α-méthylallylique soit seule réactive ou réagissante, mais permet toutefois d'envisager cette possibilité qui n'est donc pas dénuée de tout fondement.

Nous allons donc rechercher si nos résultats stéréochimiques peuvent être expliqués de manière plus satisfaisante, en supposant que les réactions ont lieu à partir de la forme α-méthylallylique des réactifs de Grignard.

II. Interprétation selon la Règle de CRAM

Nous envisagerons donc une interprétation stéréochimique assimilant les magnésiens allyliques, supposés réagir sous leur forme α-méthylallylique, à des magnésiens secondaires saturés. A l'appui de ce point de vue, on peut invoquer les ressemblances qualitatives (c'est-à-dire prédominance du même diastéréoisomère) observées dans les séries saturées et allyliques correspondantes.

Nous rappelons que notre hypothèse de départ prévoyait que la stéréochimie des réactions faisant intervenir les magnésiens saturés serait conforme à celle que l'on peut imaginer d'après un schéma ressemblant à celui de CRAM:

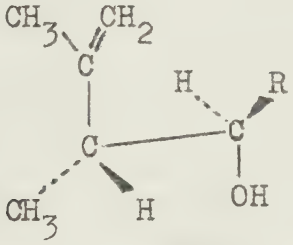


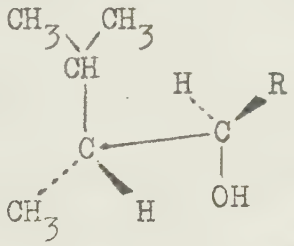
Or un tel schéma, qui prédit uniquement (de même que la Règle de CRAM) le sens de la sélectivité mais non son ampleur, fait intervenir les tailles relatives des deux groupes du magnésien et l'orientation du plus volumineux d'entre eux par rapport au carbonyle de l'aldéhyde.

S'il est facile d'apprécier intuitivement les tailles relatives de deux groupes tels que phényle et méthyle, le problème devient beaucoup plus ambigu lorsqu'il s'agit de groupes peu différents, comme c'est le cas pour plusieurs de nos réactifs de Grignard.

En ce qui concerne le magnésien conduisant aux alcools de la série IV, il est légitime de supposer que le groupe isopropényle, ramifié, est plus encombrant que le groupe méthyle, qui ne l'est pas - ce qui laisse prévoir, ainsi qu'on l'observe effectivement, une prédominance d'érythro dans cette série.

Dans le magnésien conduisant aux alcools de la série VII, le groupe isopropyle peut être considéré comme plus gros que vinyle pour la même raison, et la prédominance de thréo observée est en accord avec ce que permet de prévoir ce schéma.





Série IV: $C<^{CH_2}_{CH_3} > CH_3$ Série VII: $CH<^{CH_3}_{CH_3} > CH_3$

Erythro prédominant Thréo prédominant

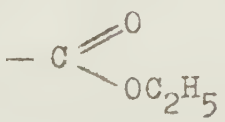
Par contre, les tailles relatives des groupes méthyle et vinyle (bromure de buténylmagnésium) ne sont pas aussi évidentes.

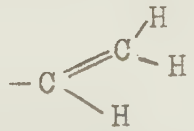
La double liaison du groupe vinyle maintenant rigidement dans un même plan les deux carbones et les trois hydrogènes, on pourrait supposer que ce groupe est moins encombrant que méthyle, auquel sa symétrie sphérique ne permet pas d'adopter une orientation capable de minimiser les exigences stériques.

Mais par ailleurs on pourrait penser que le nuage d'électrons π de la double liaison vinylique occupe dans l'espace un volume non négligeable dont il y a lieu de tenir compte.

Toutefois cette difficulté peut être tranchée par analogie.

Une récente étude d'analyse conformationnelle (109) a montré en effet que le groupe carbéthoxyle, auquel peut être comparé le groupe vinyle tant du point de vue stérique que du point de vue électronique, était plus petit que méthyle, car il manifeste une tendance moindre à occuper la position équatoriale sur un noyau cyclohexanique chaise.





Carbéthoxyle Vinyle

La même considération peut être appliquée au groupe propényle, dont le méthyle terminal est trop éloigné pour pouvoir contribuer à l'encombrement d'un carbone situé en gamma (série VI).

Il est donc légitime d'admettre que dans les réactifs de Grignard conduisant aux alcools des séries II et VI, les groupes vinyle et propényle sont plus petits que méthyle, qui devient donc le groupe G (gros) dans le schéma en question.

Dans ces conditions, celui-ci prédit l'obtention d'une prédominance de thréo, que l'on observe effectivement.

Ce schéma interprète donc correctement nos résultats d'un point de vue qualitatif.

Cependant, on peut lui objecter le fait qu'il ne rend pas compte d'un des phénomènes qui ressortent le plus nettement de nos résultats, à savoir l'augmentation de sélectivité, plus ou moins régulière mais toujours existante, avec celle de la taille du radical R' de l'aldéhyde.

La même critique peut d'ailleurs être appliquée à la Règle de CRAM qui n'explique pas pourquoi, dans le cas de la réduction de cétones de type Ph(Me)CH-CO-R par l'hydrure de lithium et d'aluminium, la sélectivité obtenue est d'autant plus importante que le volume du groupe R porté par le carbone carbonylique est plus grand (110).

Bien plus, cette Règle conduirait plutôt à prédire le résultat inverse, c'est-à-dire une sélectivité d'autant plus faible que R est plus volumineux.

En effet, rappelons que la Règle de Cram est une règle essentiellement empirique au départ ("la configuration du diastéréoisomère prédominant peut être le plus commodément prédite sur la base de la règle suivante...."), mais qu'une explication théorique en a été suggérée a posteriori (5, 6):

L'oxygène, coordiné au magnésium et au solvant, deviendrait effectivement le groupe le plus volumineux du carbone carbonylique, d'où la conformation préférentiellement adoptée par la molécule avant la réaction, suivant une orientation correspondant aux répulsions stériques minima.

Si cette explication est exacte et confère effectivement un fondement à la Règle en question, on devrait s'attendre, aussi bien dans le cas de la réduction des cétones que dans celui des réactions étudiées ici, à ce que, plus la taille du groupe R ou R' augmente, plus son encombrement se rapprochera de celui du volumineux complexe formé autour de l'oxygène, et prévoir donc l'obtention de sélectivités de plus en plus faibles.

Il n'en est rien.

Il nous semble que cette critique est suffisamment grave pour justifier la recherche d'une explication meilleure.

III. Recherche d'une nouvelle interprétation.

Un schéma réactionnel a été proposé récemment par MOSHER et ses collaborateurs (111, 112) et par HAMELIN (113 d) pour la réaction d'addition des magnésiens saturés sur les cétones.

Ce schéma, qui fait intervenir un état de transition cyclique, ne peut probablement pas être appliqué aux réactions des magnésiens allyliques.

En effet, le comportement tout à fait particulier des réactifs de Grignard allyliques, qui ne donnent aucune des réactions secondaires si fréquentes dans le cas des magnésiens saturés (réduction, énolisation, addition 1-4) (28, 30, 32) rend très peu vraisemblable l'idée qu'ils puissent réagir, même sous leur forme α-méthylallylique, de la même manière que les saturés.

Les propriétés "anormales" des magnésiens allyliques laissent donc penser qu'ils réagissent par la voie d'un mécanisme spécial, non accessible aux magnésiens saturés - mécanisme dont l'état de transition cyclique de YOUNG représente une possibilité.
Mais peut-être d'autres possibilités peuvent-elles être envisagées.

Les magnésiens allyliques ne sont pas les seuls réactifs à se comporter de cette manière: les organo-lithiens manifestent également, quoique parfois à un moindre degré, toutes les propriétés des magnésiens allyliques.

Les alkyl- et aryllithiums réagissent avec les aldéhydes et les cétones pour donner, comme les réactifs de Grignard correspondants, des alcools secondaires et tertiaires. Mais ils sont en général beaucoup plus réactifs et ont beaucoup moins tendance à donner des réactions compétitives (114).

Ainsi les alkyllithiums s'additionnent même sur des carbonyles très encombrés qui sont intégralement réduits ou énolisés par les réactifs de Grignard correspondants (114,115).

Ils donnent des composés d'addition même avec la ditertiobutylcétone (116).

Ils sont peu ou ne sont pas réducteurs, et ne donnent d'addition 1-4 que dans des cas exceptionnels (114,117).

Peut-être cette similitude de propriétés entre organomagnésiens allyliques et organo-lithiens pourrait-elle avoir la même origine.

Bien que les magnésiens allyliques (23, 24, 25) ainsi que les organo-lithiens (114, 119) soient des composés essentiellement covalents, il a été suggéré que la facilité d'ionisation de la liaison C-Mg des premiers (118) et C-Li des seconds (114) était plus grande que celle de la liaison C-Mg des magnésiens saturés.

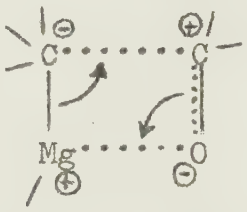
Les analogies que présentent donc ces deux types de réactifs permettent d'imaginer qu'ils pourraient peut-être réagir par un mécanisme commun, qui n'est pas accessible aux réactifs de Grignard normaux.

Les résultats d'une étude cinétique des réactions de différents organo-lithiens sur des cétones aromatiques (120) ont conduit ses auteurs à conclure que la cinétique d'ordre 2 et l'ordre de réactivité des différents organo-lithiens étaient caractéristiques d'un réarrangement ionique au sein d'un complexe intermédiaire (l'ordre de réactivité inverse des différents organomagnésiens correspondants ne permet pas d'appliquer les mêmes conclusions aux réactions des réactifs de Grignard ordinaires).

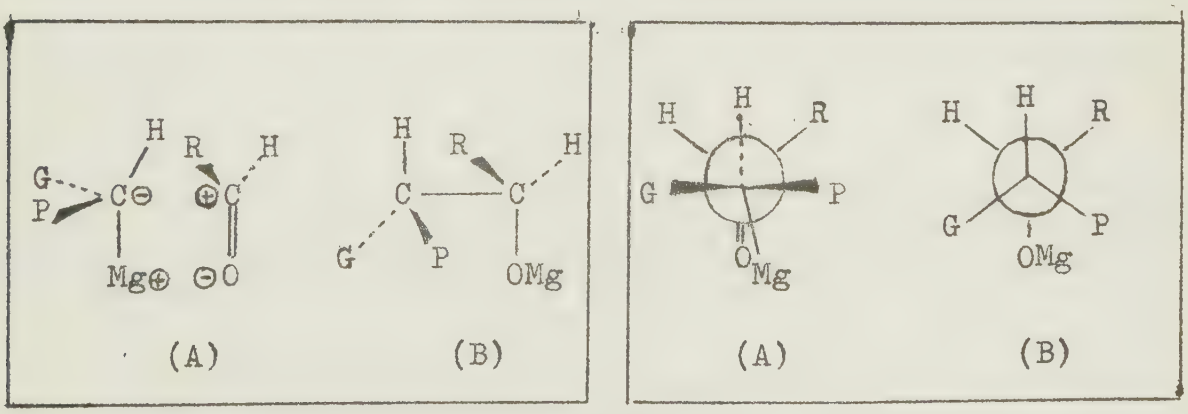
Un tel mécanisme, qui pourrait éventuellement s'appliquer aussi aux réactions des magnésiens allyliques, est susceptible de recevoir une interprétation stéréochimique.

IV. Proposition d'un nouveau type de schéma

On pourrait imaginer que le premier stade de la réaction d'addition d'un organo-magnésien allylique sur un carbonyle est la formation d'un ion quadrupolaire résultant de l'orientation mutuelle des dipôles C-Mg et C=O, suivi d'un processus concerté ou non aboutissant à l'établissement des liaisons définitives:



On pourrait donc supposer, puisque la formation d'un tel complexe exige un certain rapprochement spatial des deux dipôles concernés, que la position permettant l'approche la plus facile - position qu'on peut donc estimer privilégiée - est celle où la liaison C-H du magnésien est dirigée vers l'aldéhyde et son groupe le plus volumineux, G, orienté le plus loin possible du radical R de l'aldéhyde:



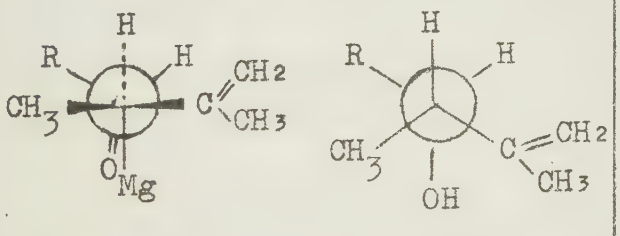
(A) Position d'approche préférentielle

(B) Diastéréoisomère formé de préférence.

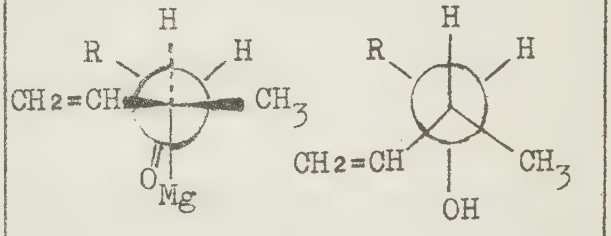
Ce schéma permet-il d'interpréter nos résultats?

Dans l'hypothèse d'une forme réagissante α-méthylallylique - hypothèse dont nous avons admis plus haut la plausibilité -, ce schéma permet d'expliquer l'essentiel de nos résultats stéréochimiques obtenus dans les séries insaturées.

1°) En admettant les tailles relatives des groupes telles qu'elles ont été discutées plus haut (voir p. 98), ce schéma rend compte de la nature du diastéréoisomère prédominant obtenu dans chaque série:



Série IV: Erythro formé de préférence.



Série II: Thréo formé de préférence.

2°) Ce schéma explique l'augmentation de sélectivité avec celle de la taille du radical R de l'aldéhyde par une répulsion stérique d'autant plus grande entre G et R que ce dernier est plus volumineux.

3°) Il explique également, puisqu'il ne fait intervenir du point de vue stérique que la partie R-Mg du réactif de Grignard, pourquoi les mêmes sélectivités sont obtenues avec le bromure de buténylmagnésium et le dibuténylmagnésium.

Ce schéma, qui interprète donc de façon satisfaisante nos résultats stéréochimiques, est-il plausible en tant que schéma réactionnel, autrement dit:

1°) Est-il compatible avec l'état actuel des connaissances sur la structure du réactif de Grignard?

2°) Est-il compatible avec l'ensemble des faits concernant les réactions des magnésiens allyliques avec les composés carbonylés?

1°) Structure du réactif de Grignard

Récemment, un ensemble de travaux a révolutionné en partie les idées admises depuis près de cinquante ans sur la constitution du réactif de Grignard.

Ces travaux ont démontré sans équivoque un certain nombre de faits dont nous résumerons l'essentiel.

a) Le réactif de Grignard ne peut être représenté correctement par le symbole classique "RMgX", mais sa constitution est reflétée plus fidèlement par la formule "R_2Mg, MgX_2".

Il a été montré en effet qu'il existe dans le réactif de Grignard deux espèces distinctes et non interchangeables de magnésium (121, 122) et que l'"équilibre de SCHLENK" (123)

$$2\ RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2$$

ne correspond pas à une réalité (122); l'équilibre qui s'établit réellement au sein des solutions de réactifs de Grignard est plutôt:

$$R_2Mg + MgX_2 \rightleftharpoons R_2Mg,MgX_2$$

b) Par ailleurs, l'association des éléments "R_2Mg" et MgX_2 constituant le réactif de Grignard peut être considérée comme bien établie (113 a). Mais il est possible que dans les magnésiens allyliques cette association soit beaucoup plus faible que dans les magnésiens saturés (124).

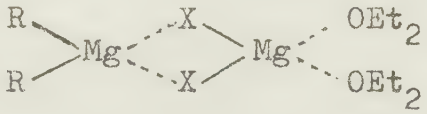
c) En troisième lieu, l'existence réelle d'une liaison C-Mg, tant dans les magnésiens saturés que dans les magnésiens allyliques, ne peut être mise en doute:

1) DESSY et al. (122) ont montré, par mélange de solutions de R_2Mg et MgX_2, qu'il n'y avait pas de rupture de liaisons Mg-X ou Mg-R, mais association de ces éléments.

2) Les spectres infra-rouges effectués par PREVOST et ses collaborateurs (23) sur les magnésiens allyliques s'interprètent mieux dans l'hypothèse d'un seul type de liaison Mg-R que dans celle de deux types de liaisons Mg-R et Mg-X.

3) Le même spectre de résonance magnétique nucléaire est obtenu avec le bromure de buténylmagnésium et le dibuténylmagnésium (24), donc le même type de liaison existe dans ces deux composés.

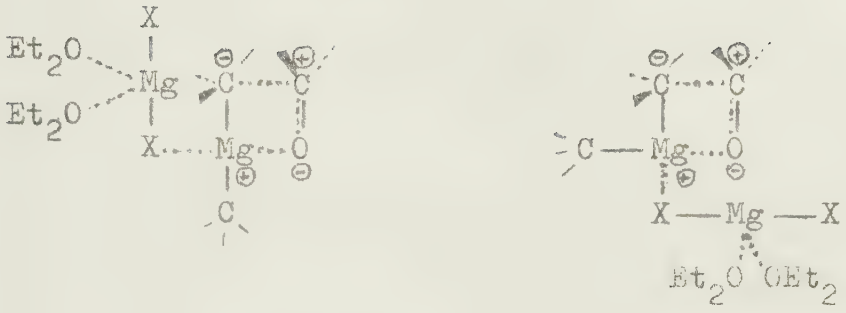
d) Sur ces bases, la structure "en réseau" proposée par ASTON et BERNHARD (125), sous la forme suivante, dans laquelle deux atomes de magnésium non équivalents sont reliés par des ponts halogènes, peut être considérée comme reflétant le mieux la structure du réactif de Grignard (111, 113):



Notre schéma n'est incompatible avec aucun de ces faits.

Tel qu'il est représenté plus haut (p.103) il ne fait intervenir que la partie R-Mg du réactif de Grignard, qui correspond à une réalité et qui joue certainement le rôle déterminant du point de vue stéréochimique.

Il pourrait éventuellement être complété de façon à devenir conforme à l'idée d'une structure dimère comportant deux atomes différents de magnésium. Mais ce complément ne nous paraît pas indispensable, étant donné d'une part le faible degré d'association probablement manifesté par les magnésiens allyliques (124), d'autre part l'obtention de sélectivités identiques avec le bromure de buténylmagnésium et le dibuténylmagnésium, ce qui suggère que le rôle stérique de MgX_2 doit être négligeable dans les réactions des magnésiens allyliques.



2°) Réactions des magnésiens allyliques avec les composés carbonylés

Un tel mécanisme quadrupolaire supposant une forme réagissante α-méthylallylique pourrait, nous semble-t-il, rendre compte de manière plausible des propriétés anormales des magnésiens allyliques.

Leur plus grande réactivité pourrait être attribuée à la facilité particulière d'ionisation de leur liaison C-Mg.

L'absence de réduction, au fait que celle-ci n'est pas possible selon un tel mécanisme. En effet, bien que l'orientation supposée dans notre schéma présente quelque analogie avec celle qui a été suggérée pour rendre compte de la réduction asymétrique des cétones (voir p. 4), aucune réduction ne peut sans doute être effectuée par cette voie: il a été montré que seul peut être réducteur un atome d'hydrogène porté par un carbone situé en β du magnésium (154, 155).

Quant à l'obtention d'un produit d'addition de structure crotylique dans le cas de la di-tertiobutylcétone(30), elle pourrait être attribuée au fait que l'addition d'une structure α-méthylallylique est rendue impossible par l'encombrement stérique exceptionnel du carbonyle de ce composé sur lequel peut seule réagir la structure crotylique, moins encombrante parce que linéaire.

Ces propriétés, ainsi que plusieurs faits résumés par KHARASCH et REINMUTH (33 g) constituent sans doute autant d'arguments à double tranchant pouvant étayer aussi bien l'hypothèse de YOUNG que celle d'un mécanisme quadrupolaire faisant intervenir la forme α-méthylallylique de ces réactifs de Grignard.

Nos propres résultats stéréochimiques, bien qu'ils paraissent être plus facilement explicables par cette dernière, ne doivent pas être considérés comme dépourvus d'ambiguïté, puisqu'ils sont explicables également par l'hypothèse de YOUNG.

Ce n'est sans doute que par l'accumulation des données expérimentales que pourra être tranchée définitivement cette question.

SERIES SATUREES

I. Interprétation selon la Règle de CRAM

Comme nous l'avons exposé dans notre introduction, nous pensions, en abordant ce travail, que la stéréochimie des réactions entre réactifs de Grignard saturés et aldéhydes, réactions qui devaient servir de modèles auxquels comparer celles des magnésiens allyliques, serait explicable selon un schéma dérivé de la Règle de CRAM.

Malheureusement, la réduction pratiquement exclusive de l'aldéhyde tertiobutylique lorsque celui-ci réagit avec les magnésiens secondaires saturés ne permet d'établir qu'un parallèle incomplet entre séries allyliques et saturées correspondantes, et n'autorise à se baser que sur des résultats partiels - et ceci d'autant plus que nous n'avons pu effectuer qu'une seule réaction dans la série V.

Cependant, toutes les réactions conduisant à des couples d'alcools saturés sont tout au plus très faiblement sélectives, alors que la Règle de CRAM ou ses applications prédisent l'obtention de sélectivités appréciables à condition que les groupes concernés soient suffisamment différents pour pouvoir manifester une orientation stérique préférentielle lors de la condensation des réactifs.

L'absence de sélectivité généralement observée serait-elle imputable à la trop faible différence de volume des radicaux portés par les carbones dissymétriques de nos magnésiens?

S'il n'est pas toujours facile d'apprécier le degré de différence d'encombrement de deux groupes donnés avec l'aide des modèles moléculaires, les études d'analyse conformationnelle permettent, elles, d'établir une classification plus rigoureuse basée sur des données quantitatives précises.

La valeur du "facteur A", déterminée par une méthode cinétique et exprimée en kcal/mole, reflète la tendance d'un groupe donné à occuper la position équatoriale (plus "confortable" que la position axiale) sur un noyau cyclohexanique chaise, et représente donc en quelque sorte une mesure de son encombrement (l'étalon étant le groupe tertiobutyle pour lequel, étant données ses exigences stériques, cette tendance est supposée de 100% et dont la valeur du facteur A est supérieure à 5,4) (126).

Les valeurs des "facteurs A" pour les groupes mis en jeu dans nos magnésiens saturés sont les suivantes (126):

Isopropyle:	> 3,3
n-Propyle:	2,1
Ethyle :	2,1
Méthyle :	1,8

Remarquons d'ores et déjà que le parallèle, révélé par un examen superficiel de nos résultats (voir p.92) entre séries allyliques et saturées correspondantes (obtention prédominante du même diastéréoisomère) ne saurait en rien constituer un indice d'une identité de mécanisme ou d'orientation stéréochimique pour les deux types de réactions.

En effet, sauf pour les séries III et IV où les groupes isopropyle et isopropényle sont tous deux plus encombrants que méthyle, les groupes comparables dans les autres séries correspondantes n'occupent pas la même place par rapport à méthyle: ainsi les groupes éthyle (série I) et propyle (série V) sont plus gros que méthyle, tandis que les groupes vinyle (série II) et propényle (série VI) sont vraisemblablement plus petits.

Remarquons également que d'après les volumes relatifs des différents groupes saturés, on serait en droit de s'attendre, puisque les groupes isopropyle, éthyle et propyle sont tous trois plus gros que méthyle, à une certaine régularité dans la stéréochimie des séries saturées, et on pourrait prévoir, en vertu du schéma dérivant de la Règle de CRAM, l'obtention prédominante du diastéréoisomère érythro dans les trois séries I, III et V.

G (gros) = Ethyle, n-Propyle ou Isopropyle
Méthyle = petit

Or les sélectivités obtenues sont insignifiantes ou nulles. De ce fait il ne nous paraît pas utile de chercher à attribuer une signification à la nature du diastéréoisomère prédominant obtenu dans les différents cas.

Ces résultats sont particulièrement inattendus pour la série III, où la présence, dans le magnésien qui lui donne naissance, de deux groupes dont l'un (isopropyle) possède des exigences stériques presque deux fois supérieures à celles de l'autre (méthyle), laisserait prévoir une orientation préférentielle marquée et l'obtention de sélectivités importantes.

La sélectivité maxima de 56% obtenue pour les alcools III-Et semble inférieure à celle que l'on pourrait attendre; mais surtout, l'absence de sélectivité obtenue pour les alcools III-iPr permet difficilement de considérer le cas précédent (III-Et) comme significatif d'une tendance.

Quant aux séries I et V, ces résultats n'étaient pas entièrement prévisibles, malgré la faible différence des volumes des groupes méthyle et éthyle ou méthyle et propyle.

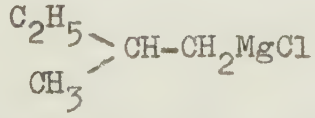
En effet plusieurs données provenant d'études stéréochimiques tendent à montrer que deux groupes déterminés peuvent se comporter dans certains cas comme s'ils étaient très différents et dans d'autres cas comme s'ils étaient identiques.

Un premier exemple de cet état de choses est fourni par la comparaison des résultats des deux réactions que nous avions effectuées initialement en vue de déterminer les configurations des alcools I-Me (voir p. 16):

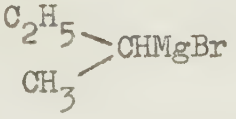
L'addition du bromure de méthylmagnésium sur le méthyl-2 butanal est sélective dans le sens prévu par la Règle de CRAM, tandis que la réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium de la méthyl-3 pentanone-2 s'avère pratiquement exempte de sélectivité, contrairement à ce que prévoit cette Règle.

Pourtant le même degré d'induction asymétrique devrait théoriquement s'exercer dans les deux cas, puisque les deux mêmes groupes: méthyle et éthyle, sont en jeu.

On peut remarquer par ailleurs que le réactif asymétrique utilisé par MOSHER et ses collaborateurs (13, 14, 15, 16, 19, 20) dans leurs études stéréochimiques de réductions de cétones est toujours le magnésien du méthyl-3 chloro-2 butane, dont les groupes responsables de l'asymétrie sont méthyle et éthyle, tout comme dans le réactif de Grignard du bromure de s-butyle qui conduit à nos alcools de la série I. Or les réductions effectuées par ces auteurs sont toujours sélectives (quoique parfois à un degré assez faible).



Réactif de Grignard du méthyl-3 chloro-2 butane



Réactif de Grignard du bromure de s-butyle

Ces exemples concernent sans doute le comportement différent de deux groupes dans des réactions de types différents.

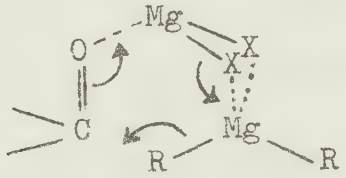
Mais un exemple du comportement imprévisible de deux radicaux dans le même type de réaction est fourni par les résultats de MOSHER et al. (20) qui, réduisant diverses cétones par le réactif cidessus, ont obtenu pour la phénylméthylcétone et la cyclohexylméthylcétone des taux très voisins de réduction asymétrique (les alcools formés ont le même signe et à peu près le même degré d'activité optique), ce qui autoriserait à déduire que les radicaux phényle et cyclohexyle possèdent des volumes semblables, et à prévoir que la réduction de la phénylcyclohexylcétone serait peu ou ne serait pas sélective. - Or on obtient dans ce cas un alcool possédant une activité optique particulièrement élevée.

Ces exemples montrent à quel point il est difficile, sur la base de données purement stéréochimiques, d'apprécier les tailles relatives de deux groupes. Inversement, ils montrent aussi que la connaissance des rapports de volumes de deux groupes ne permet pas toujours de prévoir l'issue stéréochimique d'une réaction.

Quoi qu'il en soit, le schéma dérivant de la Règle de CRAM ne peut, puisqu'il prédit des réactions sélectives, interpréter nos résultats.

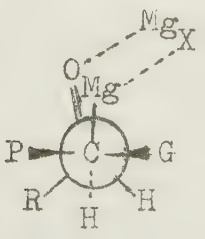
II. Interprétation selon le mécanisme de réaction des Magnésiens saturés

La réaction d'addition des magnésiens saturés sur les aldéhydes et les cétones a très probablement lieu par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique auquel participe le fragment "MgX_2" du réactif de Grignard, mécanisme en faveur duquel MOSHER (111, 112) et HAMELIN (113) ont avancé des arguments convaincants:

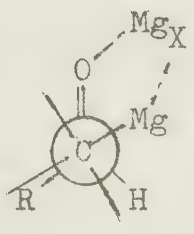


La représentation concrète de ce schéma à l'aide des modèles moléculaires ne permet pas aisément d'entrevoir la possibilité d'une orientation préférentielle des différents groupes mis en jeu, sauf pour une conformation "bateau" du cycle de transition dans laquelle on pourrait imaginer une orientation analogue à celle que nous avions supposée dans notre schéma quadrupolaire pour les magnésiens allyliques; dans ces conditions, une prédominance d'érythro serait prévue dans tous les cas.

Par contre, si le cycle de transition est considéré sous forme "chaise", la difficulté d'interpréter du point de vue stéréochimique un tel schéma suggère l'obtention d'une absence totale ou presque totale de sélectivité. - C'est ce que nous observons effectivement dans la plupart des cas.



Cycle "bateau"



Cycle "chaise"

CONCLUSION

L'hypothèse que nous proposons pour rendre compte de la stéréochimie des réactions des magnésiens allyliques sur les aldéhydes (les seules qui manifestent des sélectivités appréciables) nous semble être celle qui permet d'interpréter le plus logiquement nos résultats.

Cependant, si elle explique les effets stéréochimiques les plus importants, elle laisse dans l'ombre de nombreux faits qui, pour être secondaires, n'en existent pas moins.

Une interprétation complète devrait s'avérer capable d'expliquer également, entre autres:

- Pourquoi ces réactions sont plus sélectives dans la série VI que dans la série II;
- Pourquoi les réactions de la série VI conduisent à une prédominance de thréo cis mais non d'érythro cis;
- Pourquoi l'augmentation de sélectivité avec celle de la taille du radical R' de l'aldéhyde varie de façon irrégulière selon les séries.

Une interprétation englobant tous ces faits nous paraît difficilement possible actuellement.

Les phénomènes stériques sont certainement plus complexes que nous ne l'imaginons, et seuls sont bien connus à l'heure actuelle les plus importants d'entre eux. Il suffit pour s'en convaincre de garder présentes à l'esprit les exceptions à chacun des schémas qui ont pourtant fait leurs preuves par ailleurs.

Il est certainement simpliste d'admettre que la seule orientation des groupes en fonction de leurs volumes respectifs suffit à tout expliquer;

Les résultats de plusieurs récents travaux tendent à montrer la fragilité des règles basées sur des considérations de ce genre.

En effet, des variations de réactif (8, 48), de température (48, 152), de solvant (153) peuvent parfois non seulement modifier mais encore renverser les proportions d'isomères formés au cours de certaines réactions, même fortement sélectives. L'effet de la taille respective des groupes lui-même est loin d'être toujours parfaitement compris (voir pp.110et 111).

De tels effets commencent seulement à être entrevus, mais ces données encore fragmentaires et quelque peu disparates constituent déjà des indices qui pourraient être autant de failles dans les interprétations classiques.

C'est peut-être grâce à un grand nombre d'exceptions de ce genre que parviendront à se dégager de nouveaux points de vue et de nouvelles façons d'envisager les problèmes stérécchimiques.

Mais pour qu'il y ait exception, il faut qu'il y ait règle.

Les schémas basés sur les modèles moléculaires et la répulsion stérique constituent actuellement le meilleur moyen d'approche rendant possible non seulement la compréhension, mais aussi la prévision des phénomènes stérécchimiques, et cette dernière avec une probabilité suffisamment grande pour justifier leur valeur.

PARTIE EXPERIMENTALE

L'ordre de l'exposé de la partie expérimentale suit celui de l'exposé des résultats:

I. Préparation des produits de départ

A) Halogénures
B) Aldéhydes
C) Réactifs de Grignard

II. Réactions de Grignard

III. Expériences de contrôle.

I. Préparation des produits de départ

A) Halogénures

Série I. Bromure de butyle secondaire.

Le bromure de butyle secondaire a été préparé suivant une méthode décrite dans la littérature (127).

Eb. 91°5 ; litt.(128) Eb. 91°4

Nous avons également utilisé un produit commercial.

Série III. Essai de préparation du bromure d'isoamyle secondaire

a) Bromhydrate d'imino-éther.

4,4 g. (0,05 mole) de méthylisopropylcarbinol (Eb.109°5-110°5) et 2,05 g. (0,05 mole) d'acétonitrile sont introduits dans un ballon plongeant dans une capsule remplie de glace, et dans lequel on fait barbotter HBr gazeux sec (fabriqué en versant goutte à goutte du brome dans du naphtalène, et débarrassé de brome par passage à travers une tour de naphtalène).

L'addition d'HBr est arrêtée lorsque la pesée du ballon (effectuée en préservant son contenu du contact de l'air) indique que la quantité voulue, c'est-à-dire équimoléculaire, d'HBr a été fixée.

Le produit de la réaction se présente sous forme d'une huile blanche, qui cristallise pendant la nuit à température ambiante, en plaquettes vitreuses.

Ces cristaux sont lavés à l'hexane, essorés puis séchés au dessicateur en présence de potasse et de paraffine.

Une prise d'essai est soumise au dosage du brome:

Analyse $C_7H_{16}ONBr$,	Calc.%	Br. 38,09
	Tr.	39,76

b) Pyrolyse.

Environ 5 g. de cristaux sont introduits dans un ballon à distiller; celui-ci est chauffé dans un bain d'huile.

La pyrolyse a lieu à 120-125°. Le produit brut de celle-ci est distillé au fur et à mesure de sa formation et passe à 25-45°/12mm.

Par redistillation on obtient un bromure Eb.36-38°/54mm donnant une hydrolyse instantanée et dont l'indice correspond à celui du bromure d'amyle tertiaire.

D'autre part le spectre infra-rouge du bromure ainsi obtenu est presqu'identique à celui du bromure d'amyle tertiaire authentique. Seule la présence de deux bandes très faibles, absentes dans le spectre du bromure tertiaire de référence, indique qu'une trace de bromure secondaire est présente.

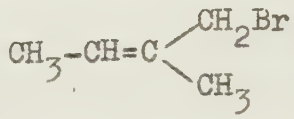
Le bromure d'amyle tertiaire de référence avait été obtenu en faisant barbotter HBr dans l'alcool tertioamylique.

Les constantes des produits préparés et de ceux décrits dans la littérature sont données dans le tableau de la page suivante.

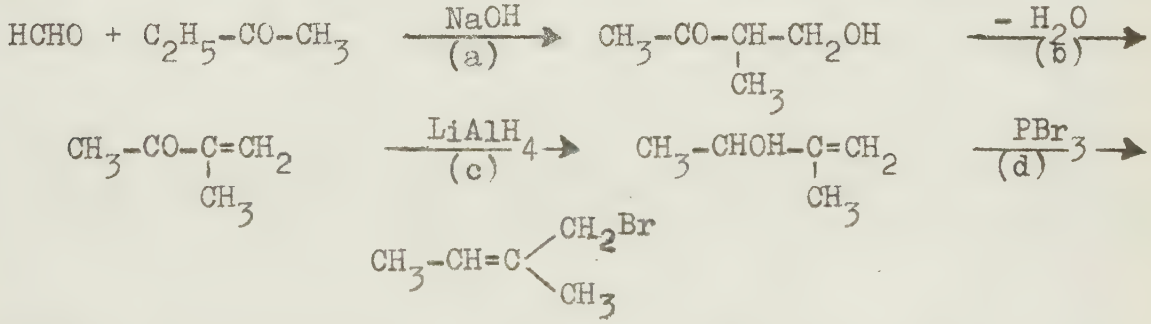
Bromure d'isoamyle secondaire (Litt.)	Bromure d'amyle tertiaire (Litt.)	Bromure d'amyle tertiaire (obt. par nous)	Produit de pyrolyse
Eb. 116°/756mm (96) 115°3/760mm (97)	Eb. 107°/760mm (97)	Eb. 105°5-105°9/753mm	
n_D^{20} 1,4454 (97,98)	n_D^{20} 1,4406 (129) à 1,4430 (97)	n_D^{20} 1,4418	n_D^{25} 1,4391

Un essai de pyrolyse en présence de quinoléine (destinée à fixer HBr au fur et à mesure de sa formation) a fourni un mélange d'un grand nombre de produits non identifiés, probablement surtout aminés.

Finalement, le chlorure d'isoamyle secondaire a été obtenu selon un processus expérimental analogue, par H.FELKIN.

Série IV. Bromo-1 méthyl-2 butène-2 

Cette synthèse a comporté les étapes suivantes, qui ont toutes été réalisées selon des indications de la littérature:



Etape(a):la condensation de la méthyléthylcétone et du formol en présence de soude, conduisant à la méthyl-2 butanol-1 one-3, a été effectuée suivant les indications de COLONGE et CUMET (130) et LANDAU et IRANY (131).

Etape (b): la déshydratation du cétol précédent en méthyl-3 butène-3 one-2 a été effectuée par distillation en présence d'iode selon DECOMBE (133).

Etape (c): de même que LAUCHENAUER et SCHINZ (132) qui avaient utilisé comme agent réducteur l'isopropylate d'aluminium, nous

Composé	Obtenu par nous	Littérature (ref)
$CH_3-CO-CH(CH_2OH)(CH_3)$	Eb.81-85°/20mm (+)	Eb.98-99°/18mm (130)
$CH_3-CO-C(=CH_2)(CH_3)$	Eb. 96° n_D^{25} 1,4211 Rdt(cétol) 70% " (HCHO) 25%	Eb. 98-99° (130) n_D^{25} 1,4170-1,4211 (131) Rdt(cétol) 74% (130) " (HCHO)47-55% (131)
$CH_3-CHOH-C(=CH_2)(CH_3)$	Eb.112-116°/756mm n_D^{25} 1,4242 Rdt(cétone) 65%	Eb. 111-115° (132) n_D^{21} 1,4296 (132) Rdt(cétone)65% (132)
$CH_3-CH=C(CH_3)(CH_2Br)$	Eb.48-55°/45mm ou t° amb./15mm n_D^{25} 1,4745 Rdt(alcool) 75%	Eb.92-95°/270mm (132) n_D^{20} 1,481-1,483 (132) Rdt(alcool)75% (132)

(+) vraisemblablement souillée de méthyl-3 butène-3 one-2 (déshydratation partielle au cours de la distillation). Dans une autre expérience, nous avons déshydraté directement le cétol brut.

avons observé la formation en quantité non négligeable, à côté du méthyl-3 butène-3 ol-2, de produits à points d'ébullition plus élevés, que nous n'avons pas cherché à identifier.

Etape (d): la transformation de l'alcool précédent en bromo-1 méthyl-2 butène-2 a été effectuée selon LAUCHENAUER et SCHINZ (132), mais le bromure brut, fortement acide, ainsi obtenu, a été purifié avant distillation selon YOUNG et LANE (134), c'est-à-dire lavage au bicarbonate puis à l'eau, suivi de séchage sur chlorure de calcium à froid.

Série VI. Bromo-2 Pentène-3

Ce bromure a été préparé par action de PBr_3 dans la pyridine sur l'alcool correspondant (135), lui-même obtenu par action du bromure de méthylmagnésium sur l'aldéhyde crotonique.

Composé	Obtenu par nous	Littérature (ref)
Pentène-3 ol-2 $CH_3-CH=CH-CHOH-CH_3$	Eb.119-123° n_D^{25} 1,4280	Eb.116-121° (136,137) 120-125° (138) 121°6-123°6 (139) n_D^{20} 1,4280 (136,137)
Bromo-2 Pentène-3 $CH_3-CHBr-CH=CH-CH_3$	Eb.70-75°/145mm n_D^{21} 1,4700	Eb.70-72°/145mm (139) n_D^{21} 1,4752 (140)

N.B. Le bromure a été purifié selon YOUNG et LANE (134)

Séries VII et VIII. Bromo-1 méthyl-4 pentène-2 et bromo-1 hexène-2

Les bromo-1 méthyl-4 pentène-2 (bromure de β-isopropylallyle) et le bromo-1 hexène-3 (bromure de n-propylallyle) ont été préparés selon BOUIS (135) par action de PBr_3 dans la pyridine sur les alcools correspondants, eux-mêmes obtenus par réaction de Grignard entre l'acroléine et le réactif approprié selon BOUIS (135), DELABY (141) et PREVOST (142).

Ces bromures ont été également purifiés avant distillation selon YOUNG et LANE (134).

Composé	Obtenu par nous	Littérature (ref)
Isopropylvinylcarbinol CH_3 CH_3 >CH-CHOH-CH=CH_2	Eb.123-125°5 ou 68-75°/85mm n_D^{21} 1,4259 Rdt(acroléine)16%	Eb.125° (135) n_D^{23} 1,4263 (135) Rdt(acr)15% (135)
Bromure de β-isopropyl-allyle CH_3 CH_3 >CH-CH=CH-CH_2Br	Eb. 68-74°/70mm ou 66-72°/65mm n_D^{23} 1,4710	Eb.46°/18mm (135) n_D^{24} 1,4723 (135)
Propylvinylcarbinol C_3H_7-CHOH-CH=CH_2	Eb. 73-75°/70mm n_D^{22} 1,4300 Rdt(acroléine)41%	Eb.133-134° (141) n_D^{26} 1,4215 (141) Rdt(acr)41% (141)
Bromure de β-propyl-allyle C_3H_7-CH=CH-CH_2Br	Eb.51-56°/25 mm n_D^{23} 1,4741 Rdt(carbinol)72%	Forme secondaire Eb.51-52°/25mm (143) Forme primaire Eb.57°5-58°/25mm (143) Forme secondaire à 20° 1,4657 (143) à 25° 1,4627 (144) Forme primaire à 20° 1,4777 (143) à 25° 1,4761 (144) Rdt(carb)80% (145)

Bromure de cinnamyle

Le bromure de cinnamyle a été préparé par action de PBr_3 dans la pyridine sur l'alcool cinnamique en solution dans l'éther selon BOUIS (135) puis purifié selon YOUNG et LANE (134).

Obtenu par nous	Littérature	(ref)
Eb. 129°/15mm	Eb.127-128°/14 mm 132°/17 mm	(135) (146)
F. 29°	F. 29°	(135,146)

B) Aldéhydes

Le seul aldéhyde non commercial était l'aldéhyde tertiobutylique ou pivalaldéhyde.

Le Pivalaldéhyde a été préparé selon ROBERTS et TEAGUE (147) par action du chlorure de tertiobutylmagnésium sur le diméthylformamide. L'avantage de cette méthode est qu'elle ne nécessite ni l'addition inverse, ni le refroidissement du milieu réactionnel.

Obtenu par nous	Littérature	(ref)
Eb.74-76°/753mm	Eb.71-74°/730mm	(147,148)
n_D^{25} 1,3791	n_D^{20} 1,3790-1,3791	(147,148)

C) Réactifs de Grignard

1°) Réactifs allyliques

Les réactifs de Grignard allyliques ont été préparés suivant les indications de la littérature (33 a,31, 102, 103).

Le mode opératoire général et les proportions de réactifs utilisés sont les suivants:

Pour 1 mole d'halogénure:
4 à 5 at-g de magnésium (tournures pilées au mortier aussi finement que possible) (+) sont placés dans un ballon muni d'agitateur, réfrigérant, thermomètre et ampoule à addition.
L'appareil est purgé d'air et toutes les opérations sont effectuées sous azote.
Quelques cm^3 de la solution d'halogénure (1500 cm^3 d'éther par mole) sont ajoutés d'un coup sur le magnésium. L'attaque de celui-ci est généralement immédiate, sinon il suffit de tiédir le ballon à la chaleur de la main.
Le mélange est alors refroidi aux environs de 0° et la solution d'halogénure est ajoutée goutte à goutte à la cadence de 1 mole en 36 heures (soit 40 cm^3 à l'heure), avec une agitation vigoureuse.

Dans une expérience-type, (réactif de Grignard du bromo-1 méthyl-2 butène-2), 17 g (0,7 at-g) de magnésium sont recouverts de 50 cm^3 d'éther. La solution de 20 g,95 (0,14 mole) de bromure dans 300 cm^3 d'éther est ajoutée en 6 à 7 heures à 0°.

Après fin de l'addition et retour à température ambiante (le magnésien est généralement laissé au repos pendant la nuit sous azote) le réactif de Grignard est titré par la méthode habituelle (63,64).

La même préparation de magnésien est généralement utilisée pour les réactions avec les différents aldéhydes.
Des fractions aliquotes, de volume et de titre connu, de la solution de réactif de Grignard, sont successivement siphonnées sous azote dans d'autres appareils où sont effectuées les réactions avec les aldéhydes.

(+) Nous avons toujours utilisé du magnésium de même origine (Eastman-Kodak, spécial pour réactions de Grignard).

La préparation de ces magnésiens n'appelle aucun commentaire particulier, sauf celle du réactif de Grignard du bromo-2 pentène-3, et celle du magnésien cinnamyle.

Magnésien du bromo-2 pentène-3.

Ce réactif de Grignard semble particulièrement peu soluble, comme le suggère la présence, aux températures inférieures à 25°, d'un précipité blanc dont le volume augmente quand la température diminue et qui disparaît par chauffage.

C'est pourquoi il a dû être préparé non à 0° comme les autres magnésiens allyliques, mais vers 25°.

Cette insolubilité partielle ne permettant pas de le faire réagir à la température standard de 0°, les aldéhydes ont dû être ajoutés à la température d'ébullition de l'éther.

D'autre part le rendement particulièrement médiocre obtenu pour ce magnésien a été confirmé par plusieurs préparations indépendantes.

Nous ne sommes pas les premiers d'ailleurs à observer la proportion anormalement élevée de duplication qui accompagne sa formation (23, 103).

Magnésien du bromure de cinnamyle.

On sait que ce magnésien manifeste une tendance à la duplication bien plus importante que les autres, et que sa préparation nécessite l'emploi d'un excès de magnésium et de dilutions bien plus élevés que celle des autres magnésiens allyliques.

YOUNG et al. (149, 150) ont réussi à l'obtenir avec un rendement presque quantitatif à partir de l'halogénure en utilisant un excès de magnésium et des dilutions considérables (pour 0,1 mole d'halogénure, 3 at-g de magnésium et 1800 cm^3 d'éther).

Notre ambition n'étant pas la préparation du magnésien lui-même mais son obtention en quantité suffisante pour le faire réagir, nous avons utilisé les proportions suivantes: pour 0,1 mole d'halogénure, 1,5 at-g de magnésium et 675 cm^3 d'éther.

Le rendement ainsi obtenu peut être qualifié d'honnête puisqu'il a été de 50%.

2°) Réactifs saturés

Magnésien du chloro-2 méthyl-3 butane

Le mode opératoire général est analogue à celui utilisé pour les magnésiens allyliques:

Quelques cm^3 d'une solution de 7,2 g (67,5 mmole) de chlorure dans 200 cm^3 d'éther sont versés rapidement sur 7 g (0,29 at-g, soit environ 4 at-g de magnésium par mole d'halogénure) de magnésium pilé recouvert de 50 cm^3 d'éther dans un ballon en atmosphère d'azote.

Ni l'addition d'un cristal d'iode, ni le chauffage prolongé au reflux de l'éther ne permettent de démarrer l'attaque du magnésium; celle-ci est finalement amorcée par quelques gouttes de bromure d'éthylène (151).

Le reste de la solution de chlorure est ajoutée à température ambiante (vers 20°) en 2 h.30 à 3 h. en agitant.

L'addition terminée,le test de GILMAN (67) est effectué sur une prise d'essai: il est négatif; le dosage iodométrique indique une concentration très faible en réactif de Grignard, correspondant à un rendement de l'ordre de 5%.

L'agitation du mélange réactionnel est poursuivie; après quelques minutes, ce mélange noircit brusquement, tandis que sa température s'élève spontanément à 28°, puis revient lentement à la température ambiante.

Un nouveau dosage est effectué et indique un rendement de 50%. Le test de Gilman est positif cette fois. La concentration en réactif de Grignard n'augmente plus dès lors, même après 24 heures.

Cette préparation est utilisée pour la réaction avec les quatre aldéhydes (série III).

Magnésien du chloro-2 pentane

Une solution de 1 g.45 (13,6 mmoles) de chlorure dans 20 cm^3 d'éther est ajoutée sur 1 g de magnésium, sous azote et à température ambiante.

L'attaque du magnésium doit être amorcée ici aussi par une goutte de bromure d'éthylène.

Après la fin de l'addition, le dosage indique que dans ce cas l'halogénure a réagi normalement.

Magnésien du bromure de s-butyle

Ce magnésien a été préparé dans les conditions des réactifs de Grignard ordinaires (1 at-g de magnésium et 500 cm^3 d'éther par mole d'halogénure).

Dans le tableau de la page suivante sont indiqués les rendements obtenus pour les différents magnésiens que nous avons préparés.

Signalons que dans le cas des halogénures allyliques, les rendements sont moins bons si l'halogénure a été conservé, même peu de temps à la glacière. On a intérêt à utiliser toujours un halogénure fraîchement préparé.

Rendements obtenus pour la préparation des réactifs de Grignard

	Halogénure	Obtenu par nous	Littérature	(ref)
I.	Bromure de butyle secondaire. $C_2H_5-CHBr-CH_3$	75%		
II.	Bromure de crotyle $CH_3-CH=CH-CH_2Br$	60%	80%	(102)
III.	Chloro-2 méthyl-3 butane $(CH_3)_2CH-CHCl-CH_3$	50%		
IV.	Bromo-1 méthyl-2 butène-2 $CH_3-CH=C(CH_3)CH_2Br$	55%		
V.	Chloro-2 Pentane. $C_3H_7-CHCl-CH_3$	42%		
VI.	Bromo-2 Pentène-3 $CH_3-CH=CH-CHBr-CH_3$	18 à 25%	6%	(23)
VII.	Bromo-1 méthyl-4 pentène-2 $(CH_3)_2CH-CH=CH-CH_2Br$	45%		
VIII.	Bromo-1 hexène-2 $C_3H_7-CH=CH-CH_2Br$	60%		
	Bromure de cinnamyle $C_6H_5-CH=CH-CH_2Br$	50%	0 à 94%	(26) (150)

II. Réactions de Grignard

L'aldéhyde , en léger défaut par rapport au réactif et en solution dans l'éther, est ajouté dans la solution de magnésien refroidie à 0°.

Toutes les opérations sont effectuées sous azote.

Dans une expérience type, (réaction du magnésien du chloro-2 méthyl-3 butane et du propionaldéhyde, conduisant aux alcools III-Et), à 40 cm^3 d'une solution contenant 5,6 millimoles de réactif de Grignard siphonnée sous azote à partir de l'appareil où elle avait été préparée, sont ajoutés 0,3 cm^3 (4,1 millimoles) de propionaldéhyde en solution dans 10 cm^3 d'éther, en agitant.

La vitesse d'addition et le niveau du bain refroidissant (glace-$ClNH_4$) sont réglés de telle sorte que la température du mélange est maintenue constante ($\pm$ 1°).

Le mélange réactionnel est encore agité 1 heure après la fin de l'addition toujours à 0°. Puis on vérifie par le test à la cétone de MISCHLER (67) la présence d'un excès de réactif.

Le produit de réaction est hydrolysé par addition d'eau à 0° et sous azote, puis la magnésie dissoute par l'acide sulfurique dilué.

Après séparation des deux phases, la phase aqueuse est extraite trois fois par de petites portions d'éther, et la phase éthérée à laquelle sont joints les extraits, lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur sulfate de magnésium.

Le desséchant est filtré et lavé à l'éther, et la plus grande partie de celui-ci est éliminée par distillation au bain-marie en prenant soin de ne pas pousser trop loin cette opération.

Le résidu, en solution dans le restant d'éther (quelques cm^3) est analysé par chromatographie de gaz.

III. Expériences de contrôle

Absence d'isomérisation

50 µl (0,5 mmole) d'alcool II-iPr thréo sont introduits dans une solution contenant 27 mmoles de bromure d'éthylmagnésium dans 15 cm³ d'éther.

Le mélange est agité et chauffé à reflux pendant une heure, puis hydrolysé et épuisé de la façon habituelle.

Le résidu, analysé par chromatographie gazeuse, contient l'alcool II-iPr thréo pur; le spectre du produit isolé est superposable à celui de l'alcool de départ.

Variations des conditions expérimentales

1°) Température.

La température voulue, tant pendant la réaction que pendant l'hydrolyse, est maintenue comme indiqué p. 36.

2°) Solvant.

Le tétrahydrofuranne est agité sur chlorure de calcium puis sur potasse, puis distillé sur hydrure de lithium et d'aluminium.

L'éther isopropylique est agité de même sur chlorure de calcium et potasse, puis séché et distillé sur sodium. On vérifie avant utilisation l'absence de peroxydes.

La préparation des réactifs et les réactions sont effectuées comme dans l'éther éthylique.

Ces expériences nous ont permis de constater que le tétrahydrofuranne constitue un bon solvant pour les réactifs de Grignard allyliques - le bromure de buténylmagnésium tout au moins, qui est obtenu aussi facilement et avec le même rendement (60%) que dans l'éther.

Ce solvant s'est révélé assez satisfaisant pour le bromure de s-butylmagnésium, bien que le démarrage de la réaction ait dû être amorcé par un peu de bromure d'éthylmagnésium, et a fourni un rendement relativement bon (55%).

L'éther isopropylique, considéré comme inadéquat pour la préparation des réactifs de Grignard (33b), s'est pourtant montré un solvant possible pour le bromure de s-butylmagnésium, bien que le démarrage ait été laborieux (ni le cristal d'iode, ni le bromure d'éthylmagnésium n'ont été efficaces; l'attaque du magnésium a finalement été obtenue par chauffage prolongé à reflux), que le magnésien paraisse peu soluble dans ce solvant (lourd précipité blanc) et que le rendement en réactif ait été de 30%.

3°) Addition inverse.

La solution de magnésien est siphonnée sous azote dans une ampoule à brome puis ajoutée à la solution d'aldéhyde.

4°) Dibuténylmagnésium.

Le réactif est obtenu par précipitation dioxanique comme les autres dialkylmagnésiums (voir p. 39). L'addition de l'isobutyraldéhyde est effectuée comme pour un magnésien.

a) Expérience à 0°: la marche de la réaction est suivie en prélevant des fractions aliquotes du mélange réactionnel après des temps variés et en contrôlant par dosage iodométrique (63, 64) la disparition du réactif.

Après 1 h.45 d'agitation sous azote, les dosages indiquent que le magnésien n'a pas ou presque pas été consommé.

Après 2 h.45 ne subsiste plus que l'excès de réactif par rapport à la quantité d'aldéhyde ajoutée.

b) Expérience à 35°: après 1 h.45 d'ébullition à reflux, la réaction est complète.

Les produits de réaction sont isolés de la façon habituelle.

Contrôle de pureté des alcools III-R et V-Me.

Le magnésien du chlorure d'amyle tertiaire est préparé dans les conditions des magnésiens ordinaires.

Celui du chloro-3 pentane, comme celui du chloro-2 pentane.

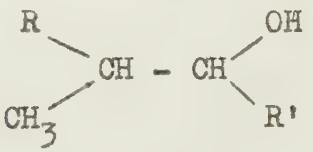
Pour l'un et l'autre, l'attaque du magnésium doit être amorcée par une goutte de bromure d'éthylène.

L'addition de l'aldéhyde et l'isolement des produits, qui sont ensuite analysés par chromatographie de gaz, sont effectués de la façon habituelle.

CONCLUSIONS GENERALES

Dans ce travail, nous pensons avoir apporté une solution à différents problèmes théoriques et pratiques de stéréochimie.

Nous avons étudié la stéréochimie de la formation des alcools secondaires diastéréoisomères de structure



(R = radical alkyle ou alkényle)

(R' = méthyle, éthyle, isopropyle ou tertiobutyle)

Nous avons déterminé les configurations des diastéréoisomères obtenus et en avons étudié quelques propriétés.

I. En ce qui concerne la détermination des configurations des alcools diastéréoisomères, nous avons innové plusieurs méthodes qui, bien qu'elles ne fassent appel à aucune réaction ni technique nouvelle, n'avaient à notre connaissance encore jamais été utilisées à des fins analogues.

1° Pour les configurations des diastéréoisomères saturés, nous avons montré que l'action d'un dialkylmagnésium sur un époxyde symétrique cis ou trans était totalement stéréospécifique, permettant à l'échelle préparative l'obtention d'alcools diastéréoisomères purs de configurations prévisibles.

2° Pour les configurations des diastéréoisomères insaturés, l'étude par spectroscopie infra-rouge des composés que nous avons préparés a permis l'élaboration d'une méthode nouvelle et univoque basée sur la différence d'aptitude de chacun des diastéréoisomères d'une même paire à la liaison hydrogène intramoléculaire.

3° Ayant réalisé par chromatographie de gaz la séparation de presque tous les couples de diastéréoisomères obtenus, nous avons analysé les raisons théoriques de ces séparations ainsi que des ordres de rétention observés. Les considérations dégagées peuvent permettre de prévoir la séparation et l'ordre de rétention de tous les composés isomères auxquels leur structure peut imposer une compétition entre liaisons hydrogène intra- et intermoléculaire. Cet ordre de rétention constitue également une méthode de détermination de configurations.

II. Les résultats stéréochimiques des réactions de Grignard effectuées dans ce travail ont permis de faire les constatations suivantes:

Les réactions des magnésiens saturés sont peu ou ne sont pas sélectives.

Les réactions des magnésiens allyliques conduisent à une prédominance d'alcool érythro ou thréo selon la structure du magnésien. L'ampleur de la sélectivité obtenue dépend de la nature du radical R' provenant de l'aldéhyde: elle est d'autant plus importante que R' est plus volumineux.

Ces résultats sont discutés et interprétés. En particulier, nous proposons une hypothèse nouvelle susceptible de rendre compte et du mécanisme et de l'évolution stéréochimique des réactions des magnésiens allyliques.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Pour un intéressant historique des premiers travaux dans ce domaine, voir G.VAVON et B.JAKUBOWICZ, Bull.Soc.chim,, 1933, 53, 1111. Voir également (3).

(2) V.PRELOG, Helv.chim.Acta, 1953, 36, 308, et publications suivantes.

(3) A.McKENZIE, J.chem.Soc., 1904, 1249.

(4) M.H.PALMER et J.A.REID, J.chem.Soc., 1960, 931.

(5) D.J.CRAM et F.A.ABD ELHAFEZ, J.amer.chem.Soc., 1952, 74, 5828.

(6) D.J.CRAM et F.D.GREENE, J.amer.chem.Soc., 1953, 75, 6005.

(7) J.SICHER, M.SVOBODA, M.HRDA, J.RUDINGER et F.SORM, Coll. czech. chem. Comm., 1953, 18, 487.

(8) J.H.STOCKER, P.SIDISUNTHORN, B.M.BENJAMIN et C.J.COLLINS, J.amer.chem.Soc., 1960, 82, 3913.

(9) L.M.JACKMAN, A.K.MACBETH et J.A.MILLS, J.chem.Soc.,1949, 2641.

(10) W. VON E.DOERING et R.W.YOUNG, J.amer.chem.Soc.,1950,72,631.

(11) G.VAVON, C.RIVIERE et B.ANGELO, C.R.Acad.Sci, 1946, 222,959.

(12) G.VAVON et B.ANGELO, C.R.Acad.Sci, 1947, 224, 1435.

(13) H.S.MOSHER et E.LA COMBE, J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 3994.

(14) H.S.MOSHER et E.D.PARKER, J.amer.chem.Soc., 1956, 78, 4081.

(15) H.S.MOSHER et P.KAUFMAN-LOEFFLER, J.amer.chem.Soc., 1956, 78, 4959.

(16) W.M.FOLEY, F.J.WELCH, E.M.LA COMBE et H.S.MOSHER, J.amer. chem.Soc., 1959, 81, 2779.

(17) MEERWEIN, J.Prakt.Chem., 1936, 147, 211.

(18) F.C.WHITMORE, Meeting of the ACS, Atlantic City, Avril 1943. (cité par KHARASCH et REINMUTH, ref.33)

(19) R.MacLEOD, F.J.WELCH et H.S.MOSHER, J.amer.chem.Soc., 1960, 82, 876.

(20) E.PARKER BURROWS, F.J.WELCH et H.S.MOSHER, J.amer.chem.Soc., 1960, 82, 880.

(21) I.ELPHIMOFF-FELKIN et H.FELKIN, Bull.Soc.chim., 1957, 450.

(22) W.G.YOUNG et J.D.ROBERTS, J.amer.chem.Soc., 1946, 68, 1472.

(23) C.PREVOST, M.GAUDEMAR, L.MIGINIAC, F.BARDONE-GAUDEMAR et M.ANDRAC, Bull.Soc.chim., 1959, 679.

(24) J.E.NORDLANDER, W.G.YOUNG et J.D.ROBERTS, J.amer.chem.Soc., 1961, 83, 494.

(25) R.H.DEWOLFE, D.L.HAGMANN et W.G.YOUNG, J.amer.chem.Soc., 1957, 79, 4795.

(26) OU KIUN-HOUO, a) C.R.Acad.Sci, 1939, 208, 528.
b) Ann.Chim., 1940, (11) 13, 175.

(27) J.D.ROBERTS et W.G.YOUNG, J.amer.chem.Soc., 1945, 67, 148.

(28) W.G.YOUNG et J.D.ROBERTS, J.amer.chem.Soc., 1945, 67, 319.

(29) H.H.INHOFFEN, F.BOHLMAN et E.REINEFELD, Chem.Ber., 1949, 82, 313.

(30) K.W.WILSON, J.D.ROBERTS et W.G.YOUNG, J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 218.

(31) R.H.DEWOLFE et W.G.YOUNG, Chem.Rev., 1956, 56, 753.

(32) W.G.YOUNG et J.D.ROBERTS, J.amer.chem.Soc., 1946, 68, 649.

(33) M.S.KHARASCH et O.REINMUTH, "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances", Constable and Co.Ltd, Londres, 1954.
a) p.27; b) p. 58; c) p.104; d) p.138 et suivantes;
e) p.961 et suivantes; f) p.1133 et suivantes; g) p.1154.

(34) G.VAVON, "Notions de Stéréochimie", Cours polycopié C.D.U., Certificat de Chimie générale, 1946.

(35) C.L.ARCUS et T.J.HOWARD, J.chem.Soc., 1961, 670.

(36) R.H.PICKARD et J.KENYON, J.chem.Soc., 1911, 65.

(37) A.M.SCHWARTZ et J.R.JOHNSON, J.amer.chem.Soc., 1931, 53,1063.

(38) C.W.PORTER, J.amer.chem.Soc., 1935, 57, 1436.

(39) H.L.GOERING et F.H.McCARRON, J.amer.chem.Soc., 1958, 80,2287.

(40) H.M.WALBORSKY et A.E.YOUNG, J.amer.chem.Soc., 1961, 83, 2595.

(41) D.H.T.BARTON et R.C.COOKSON, Quart.Rev., 1956, 10, 44.

(42) R.S.CAHN, C.K.INGOLD et V.PRELOG, Experientia,1956, 12, 81.

(43) D.L.COTTLE et L.S.POWELL, J.amer.chem.Soc., 1936, 58, 2267.

(44) F.H.NORTON et H.B.HASS, J.amer.chem.Soc., 1936, 58, 2147.

(45) N.G.GAYLORD et E.L.BECKER, Chem.Rev., 1951, 49, 413.

(46) S.WINSTEIN et R.B.HENDERSON, "Heterocyclic Compounds", R.C.ELDERFIELD, John Wiley and Sons, New-York, vol.I, 1.

(47) R.E.PARKER et N.S.ISAACS, Chem.Rev., 1959, 59, 778.

(48) F.ANDREEFF, communication personnelle.

(49) J.L.MATEOS et D.J.CRAM, J.amer.chem.Soc., 1959, 81, 2756.

(50) P.von R.SCHLEYER, C.WINTNER, D.S.TRIFAN et R.BACSKAI, Tetrahedron Letters, 1959, n° 14, 1.

(51) D.J.CRAM, correspondance personnelle avec le Dr SICHER (communiqué par le Dr SICHER).

(52) L.J.BELLAMY, "The infra-red Spectra of Complex Molecules", John Wiley and Sons, New-York, 1958.

(53) M.E.BEDNAS et D.S.RUSSELL, Canad.J.Chem., 1958, 36, 1272 et Chem.Abstr., 1959, 53, 1979a.

(54) H.J.LUCAS, R.S.MOORE et D.PRESSMAN, J.amer.chem.Soc., 1943, 65, 227.

(55) J.S.ANDERSON, J.Chem.Soc., 1936, 1042.

(56) R.P.LINSTEAD et J.T.W.MANN, J.Chem.Soc., 1930, 2064.

(57) M.S.NEWMAN et W.T.BOOTH, J.amer.chem.Soc., 1945, 67, 154.

(58) M.S.NEWMAN et A.S.SMITH, J.org.Chem., 1948, 13, 592.

(59) R.B.WAGNER et J.A.MOORE, J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 974.

(60) H.FELKIN, Bull.Soc.chim., 1951, 347.

(61) C.E.WILSON et H.J.LUCAS, J.amer.chem.Soc., 1936, 58, 2396.

(62) H.J.LUCAS et C.W.GOULD, J.amer.chem.Soc., 1941, 63, 2541.

(63) A.JOB et R.REICH, Bull.Soc.chim., 1923, (4) 33, 1416.

(64) G.CHAMPETIER et R.KULLMANN, Bull.Soc.chim., 1949, 693.

(65) C.R.NOLLER et W.R.WHITE, J.amer.chem.Soc., 1937, 59, 1354.

(66) A.C.COPE, J.amer.chem.Soc., 1935, 57, 2238; ibid.,1938, 60, 2215.

(67) H.GILMAN et F.SCHULTZE, J.amer.chem.Soc., 1925, 47, 2002.

(68) J.H.BREWSTER et C.J.CIOTTI, J.amer.chem.Soc., 1955, 77,6214.

(69) D.S.TRIFAN, J.L.WEINMANN et L.P.KUHN, J.amer.chem.Soc., 1957, 79, 6566.

(70) I.M.GOLDMAN et R.O.CRISLER, J.org.Chem., 1958, 23, 751. (voir aussi références citées par ces auteurs.

(71) P.von R.SCHLEYER, D.S.TRIFAN et R.BACSKAI, J.amer.chem.Soc., 1958, 80, 6691.

(72) A.W.BAKER et A.T.SHULGIN, J.amer.chem.Soc., 1958, 80, 5358.

(73) M.OKI et H.IWAMURA, Bull.chem. Soc.Jap., 1959, 32, 567.

(74) L.P.KUHN, J.amer.chem.Soc., 1958, 80, 5950.

(75) R.PICCOLINI et S.WINSTEIN, Tetrahedron Letters, 1959, n°13,,4.

(76) A.R.H.COLE, J.chem.Soc., 1952, 4969.

(77) D.H.R.BARTON, J.chem.Soc., 1953, 1027.

(78) E.A.BRAUDE et E.S.WAIGHT, "Progress in Stereochemistry", W.KLYNE, Butterworths, Londres 1954, vol.I, 167.

(79) R.WEST, J.amer.chem.Soc., 1959, 81, 1614.

(80) C.A.COULSON, J.chem.Soc., 1955, 2069.

(81) H.S.KNIGHT, Anal.Chem., 1958, 30, 2030.

(82) T.JOHNS, "Gas Chromatography", ISA Proc.Symp.1957, Acad. Press, New-York 1958, p. 31.

(83) E.M.BENS, Anal.Chem., 1961, 33, 178.

(84) E.C.ORMEROD et R.P.W.SCOTT, J.Chromatog., 1959, 2, 65.

(85) A.KWANTES et G.W.A.RIJNDERS, "Gas Chromatography 1958", Butterworths, Londres, p.125.

(86) A.I.M.KEULEMANS, A.KWANTES et P.ZAAL, Anal.chim.Acta, 1955, 13, 357.

(87) A.T.JAMES, Biochem.J., 1952, 52, 242.

(88) C.H.DEPUY et P.R.STORY, Tetrahedron Letters, 1959, n°6, 20.

(89) P.R.STORY, Abstr.Papers ACS Meeting, New-York, septembre 1960, 43P,44P.

(90) M.L.SASSIVER et J.E.ENGLISH, J.amer.chem.Soc.,1960,82,4891.

(91) F.A.ABD ELHAFEZ et D.J.CRAM, J.amer.chem.Soc.,1953,75,339.

(92) J.F.SMITH, "Gas Chromatography 1960", Butterworths, Londres, p.223.

(93) A.T.JAMES, A.J.P.MARTIN et G.H.SMITH, Biochem.J., 1952, 52, 238.

(94) W.H.McFADDEN, Anal.Chem., 1958, 30, 479.

(95) F.C.WHITMORE et F.JOHNSTON, J.amer.chem.Soc., 1933, 55, 5020.

(96) A.MICHAEL et F.ZEIDLER, Ann.Chem., 1911, 385, 227.

(97) A.MICHAEL et N.WEINER, J.org.Chem., 1939, 4, 531.

(98) C.WALLING, M.S.KHARASCH et F.R.MAYO, J.amer.chem.Soc., 1939, 61, 2895.

(99) A.PINNER, "Die Imidoäther und Ihre Derivative", R.Oppenheim, Berlin, 1892.

(100) H.FELKIN, C.R.Acad.Sci, 1955, 240, 2322.

(101) M.CHARPENTIER-MORIZE et H.FELKIN, C.R.Acad.Sci, 1956, 242, 1186.

(102) W.G.YOUNG, A.N.PRATER et S.WINSTEIN, J.amer.chem.Soc., 1933, 55, 4908.

(103) M.GAUDEMAR, Bull.Soc.chim., 1958, 1475.

(104) H.D.ZOOK, J.MARCH et D.F.SMITH, J.amer.chem.Soc., 1959, 81, 1617.

(105) D.J.CRAM, J.ALLINGER et A.LANGEMANN, Chem.and Ind.,1955,919; D.J.CRAM et al., J.amer,chem.Soc., 1959, 81, 5740 et publications suivantes.

(106) MOSHER, FAIRBANKS et PRUCINO, Abstr,Papers 126th ACS Meeting, New-York, pp.O-91 (cités par ZOOK, MARCH et SMITH, ref. 104)

(107) C.L.ARCUS et D.G.SMYTH, J.chem.Soc., 1955, 34.

(108) J.E.NORDLANDER et J.D.ROBERTS, J.amer.chem.Soc., 1959, 81, 1769.

(109) E.L.ELIEL, H.HAUBENSTOCK et R.V.ACHARYA, J.amer.chem.Soc., 1961, 83, 2351.

(110) H.FELKIN, travaux non publiés.

(111) J.MILLER, G.GREGORIOU et H.S.MOSHER, J.amer.chem.Soc., 1961, 83, 3966.

(112) D.O.COWAN et H.S.MOSHER, J.org.Chem., 1962, 27, 1.

(113) R.HAMELIN, Bull.Soc.chim., 1961, a) 684; b) 692; c)698; d) 915; e) 926.

(114) E.A.BRAUDE, "Progress in Organic Chemistry",Cook, Londres 1955, vol.III, 172.

(115) W.G.YOUNG et J.D.ROBERTS, J.amer.chem.Soc., 1944, 66, 1444.

(116) P.D.BARTLETT et E.B.LEFFERTS, J.amer.chem.Soc., 1955, 77, 2804.

(117) R.C.FUSON et J.R.LARSON, J.amer.chem.Soc., 1959, 81, 2149.

(118) J.F.LANE et S.E.ULRICH, J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 5132.

(119) G.F.WRIGHT, "Steric Effects in Organic Chemistry", M.S. NEWMAN, John Wiley and Sons, New-York 1956, p.405.

(120) C.G.SWAIN et L.KENT, J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 518.

(121) R.E.DESSY et G.S.HANDLER, J.amer.chem.Soc., 1958, 80, 5824.

(122) R.E.DESSY, G.S.HANDLER, J.H.WOTIZ et C.A.HOLLINGSWORTH, J.amer.chem.Soc., 1957, 79, 3476.

(123) SCHLENK et SCHLENK, Ber., 1929, 62, 920 (cités par KHARASCH et REINMUTH, ref. 33)

(124) M.ANDRAC, M.GAUDEMAR, B.GROSS, L.MIGINIAC, Ph.MIGINIAC et C.PREVOST, Résumés des Communications de la séance du 27 avril 1962, Bull.Soc.chim.

(126) S.WINSTEIN et J.HOLNESS, J.amer.chem.Soc., 1955, 77, 5562.

(127) C.R.NOLLER et R.DINSMORE, Org.Synth., coll.vol.II, 358.

(128) A.MACCOLL et P.J.THOMAS, J.chem.Soc., 1955, 2445.

(129) N.KORNBLUM, R.A.SMILEY, H.E.UNGNADE, A.M.WHITE, B.TAUB et S.A.HERBERT, J.amer.chem.Soc., 1955, 77, 5528.

(130) J.COLONGE et L.CUMET, Bull.Soc.chim., 1947, 838.

(131) E.F.LANDAU et E.P.IRANY, J.org.Chem., 1947, 12, 422.

(132) A.LAUCHENAUER et H.SCHINZ, Helv.chim.Acta, 1951, 34, 1514.

(133) J.DECOMBE, C.R.Acad.Sci, 1936, 202, 1685.

(134) W.G.YOUNG et J.F.LANE, J.amer.chem.Soc., 1937, 59, 2051.

(135) M.BOUIS, Ann.Chim., 1928, 9, 402.

(136) H.L.GOERING et R.W.GREINER, J.amer.chem.Soc., 1957. 79, 3464.

(137) E.R.ALEXANDER et R.W.KLUIBER, J.amer.chem.Soc., 1951, 73, 4304.

(138) H.W.J.HILLS, J.KENYON et H.PHILLIPS, J.chem.Soc., 1936, 576.

(139) S.P.MULLIKEN, R.L.WAKEMAN et H.T.GERRY, J.amer.chem.Soc., 1935, 57, 1605.

(140) R.LESPIEAU, Bull.Soc.chim., 1930, (4) 47, 847.

(141) R.DELABY, Ann.Chim., 1923, (9) 19, 278.

(142) C.PREVOST, Ann.Chim., 1928, 10, 147.

(143) H.VAN RISSEGHEM et B.GREDY, C.R.Acad.Sci, 1936, 202, 489.

(144) W.G.YOUNG, L.RICHARDS et J.AZORLOSA, J.amer.chem.Soc., 1939, 61, 3070.

(145) R.DELABY et J.LECOMTE, Bull.Soc.chim., 1937, 749.

(146) C.MOUREU et P.GALLAGHER, Bull.Soc.chim., 1921, 1009.

(147) T.G.ROBERTS et P.C.TEAGUE, J.amer.chem.Soc., 1955, 77, 6258.

(148) K.N.CAMPBELL, J.amer.chem.Soc., 1937, 59, 1980.

(149) R.H.DEWOLFE, D.E.JOHNSON, R.I.WAGNER et W.G.YOUNG, J.amer.chem. Soc., 1957, 79, 4798.

(150) W.G.YOUNG et W.P.NORRIS, J.amer.chem.Soc., 1959, 81, 490.

(151) D.E.PEARSON, D.COWAN et J.D.BECKER, J.org.Chem., 1960, 82, 880.

(152) W.HUCKEL et G.NAHER, Chem.Ber., 1958, 91, 792.

(153) Y.INOUYE, S.INAMASU, M.OHNO, T.SUGITA et H.M.WALBORSKY, J.amer.chem.Soc., 1961, 83, 2962.

(154) H.S.MOSHER et E.LA COMBE, J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 4991.

(155) G.E.DUNN et J.WARKENTIN, Canad.J.Chem., 1956, 34, 75. (cités par MOSHER et KAUFMAN-LOEFFLER, ref.(15).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... p. 1

I. Synthèses asymétriques 1
II. But de notre travail 5

Plan de cet exposé 10
Diastéréoisomérie et isomérie optique 11
Nomenclature des diastéréoisomères 12

PREMIERE PARTIE. Détermination des Configurations 16

I. Essai d'application de la Règle de Cram 16
II. Synthèses stéréospécifiques 17
III. Hydrogénations 21
IV. Ordres de rétention 23
V. Spectres infra-rouges 24
VI. Configurations des alcools de la série VI .. 30

Conclusions 33

Partie expérimentale 36

DEUXIEME PARTIE. Etude spectroscopique de la liaison hydrogène intramoléculaire dans les alcools éthyléniques diastéréoisomères 43

TROISIEME PARTIE. Chromatographie de gaz 53

Résultats 53
Discussion:
A) Diastéréoisomères éthyléniques 57
B) Diastéréoisomères saturés 63

Partie expérimentale 67

QUATRIEME PARTIE. Stéréochimie des réactions de Grignard ... 71

I. Préparation des composés de départ 71
II. Stéréochimie des réactions de Grignard 75
III. Expériences de contrôle 81

Discussion:
A) Séries allyliques 91
B) Séries saturées 108

Conclusion 113

Partie expérimentale 115

CONCLUSION GENERALE 130

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"RÉDUCTIONS PAR LE DI-IMIDE"

Vu et approuvé :

Paris, le 22 Mai 1962

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

VU

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE